Prof. Dr. Zafer BAHÇECİ

GENETİK



4. Baskı

ANI yayıncılık

GENETİK

Prof. Dr. Zafer BAHÇECİ

4. Baskı

Ankara

2016

GENETİK

Prof. Dr. Zafer BAHÇECİ

©
Tüm Hakları Saklıdır. Bu kitabın basım, yayın, satış hakları Anı Yayıncılık Eğitim ve Danışmanlık San. Tic. Ltd. Şti.ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri herhangi bir bilgi depolama ve erişim sistemiyle veya mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik ya da başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, aktarılamaz, dağıtılamaz.

Yayıncı Sertifika No	:	16003
Matbaa Sertifika No	:	13268
ISBN	:	978-605-170-070-0
Kapak Tasarımı	:	Anı Yayıncılık - Kezban KILIÇOĞLU
Mizanpaj	:	Anı Yayıncılık - Kezban KILIÇOĞLU
Dil Kontrol	:	Saliha KARAGÖZ GÜZEL
Baskı	:	Sözkesen Matbaası
Adres	:	İvedik OSB 1518. Sokak Mat-Sit İş Mrk. No:2/40 Yenimahalle-ANKARA
Tel	:	0.312 395 21 10

KÜTÜPHANE BİLGİ KARTI

BAHÇECİ, Zafer

GENETİK
Anı Yayıncılık, 4.Baskı, Ankara/Türkiye
2016, xvi+328 Sf, 16 x 24 cm
ISBN 978-605-170-070-0

Genetik, DNA, Mutasyon
1.Genetik, 2.Mutasyon, 3. Çevresel Faktörler, 4.Hücre, 5.Kalıtım, 6.Gen

---

Anı Yayıncılık
Kızılırmak Sokak 10/A
Bakanlıklar/Ankara
Tel : 0 312 425 81 50 pbx
e-posta: aniyayincilik@aniyayincilik.com.tr
http://aniyayincilik.com.tr

A harfinin evrimi



Öğrenim hayatıma büyük katkıları olan merhum
*amcam **Seyfettin Bahçeci'** nin anısına....*

BİRİNCİ BASKININ ÖNSÖZÜ

İnsanoğlu bilinçli olarak doğayla ilgilenmeye başladığından beri genetik (kalıtım) olaylarıyla ilişkili gözlemlerine de başlamıştır. Bu dönemde insanların kalıtıma olan ilgisi, onun ilkelerini ve mekanizmalarını anlamaktan çok, sonuçları üzerinde yoğunlaşmıştır.

Kalıtsal olayların ilkelerini ortaya koymaya ve mekanizmalarını açıklamaya yönelik sistemli çalışmalar, 18. yüzyılın ilk yarısında başlamıştır; 20. yüzyılın başlarında, Mendel'in bulgularının yeniden keşfedilmesiyle hız kazanmış ve günümüzde de büyük bir ivmeyle devam emektedir. Bu çalışmalar sonucu, doğal bilimler arasında en hızlı gelişen bilim dalı genetik olmuştur. Özellikle son 50 yıl içerisinde, kalıtımla ilgili olarak yapılan çalışmalar, bir canlının zigot döneminden itibaren bir **genetik program** çerçevesinde geliştiğini, anatomik, fizyolojik ve hatta davranışsal bütün özelliklerini, sahip olduğu bu genetik programa göre kazandığını ortaya koymuştur.

Canlıların iç ve dış özelliklerini nasıl kazandığını ve diğer yakın akrabalarına niçin benzediğini, canlıların doğada gösterdiği sonsuz varyasyonun (çeşitliliğin) nereden kaynaklandığını açıklamaya çalışan bir bilim dalı olarak tanımlanan genetik, geçmişte tarım ve hayvancılık alanlarındaki uygulamalarıyla ekonomiye büyük katkılar sağlamıştır. Günümüzde ulaşılan **gen teknolojisi** sayesinde bu tür katkıların biraz farklı boyutlarda devam edeceği; ayrıca, insan sağlığı ve yaşam süreciyle ilgili yeni ufuklar açacağı, kuşkuya yer bırakmayacak bir gerçektir.

Tüm bu nedenlerle, 21. yüzyıla daha şimdiden **genom çağı** adı verilmiştir. Uluslararası işbirliğiyle 1990 yılında başlatılan ve 2003 yılında tamamlanması planlanan **insan genomu projesi**'nin 12 Şubat 2001 tarihinde yayımlanan ara sonuçlarına göre, insan genomunun kromozom haritasının % 96'sı tamamlanmıştır. Bu proje tamamlandığında, insanla ilgili birçok sır da açıklığa kavuşturulmuş olacaktır. Ayrıca, birçok hastalığın nedenleri anlaşılacağı gibi, bu hastalıkların teşhis ve tedavisinde uygulanan klasik yöntemlerin yerini yeni yöntemler alacaktır. Tüm bu nedenledir ki, genetik bilimi yalnızca bu sahada çalışan akademisyenlerin ve öğrencilerin değil, toplumun tüm kesimlerinin ilgi odağı olmuştur.

Elinizdeki bu kitap, öncelikle Fen – Edebiyat Fakültelerinin Biyoloji Bölümleri ile Eğitim Fakültelerinin Biyoloji Bölümleri ve Fen Bilgisi Programları öğrencilerine okutulan genetik derslerine yönelik olarak hazırlanmıştır. Ancak, kitabın Sağlık Bilimleri, Veterinerlik ve Ziraat Fakültesi öğrencileriyle Psikoloji ve Sosyoloji öğrencilerine de yararlı olacağı kuşkusuzdur.

Kitap hazırlanırken, genetiğin ilgi alanına giren konular, canlılarda gözlenen karakterlerden ve bu sahada yapılan deneysel çalışmalardan yola çıkarak ele alınmıştır. Bu karakterlerin ortaya çıkmaları, dölden döle geçmeleri ve değişime uğramalarıyla ilgili temel ilkeler ve mekanizmalar günümüz bilgi düzeyinde tartışılmıştır. Kalıtsal olayların moleküler düzeyde incelenmesine ilişkin yöntem ve mekanizmalar bir başka kitabımızda (Moleküler Biyoloji) ele alındığı için, elinizdeki kitapta yalnızca gerekli olan bazı yerlerde Moleküler Genetik ile ilgili konulara kısaca yer verilmiştir.

Konuların işlenmesi sırasında, önce gözlem ve deneysel çalışmalara yer verilmiş, sebep – sonuç ilişkisine dikkat çekilerek öğrencilerin sentez ve yorum yapma yeteneklerinin gelişmesi için çaba gösterilmiştir. Anlatılan konuların daha iyi kavranabilmesi için metin içerisinde konu ile ilgili çözümlü örnek problemlere yer verilmiştir. Ayrıca, öğrencilerin öğrendiklerini pekiştirmelerini sağlamak amacıyla, her bölümün sonuna çok sayıda çözümlenecek soru ve problem ilave edilmiştir. Böylece, hem dersi okutan öğretim elemanının hem de öğrencilerin soru ve problem bulma sıkıntıları bir dereceye kadar giderilmiştir.

Sunulan bu kitap, yakından ilişkili olduğu Moleküler Genetik ve Evrim konularına temel oluşturacak şekilde tasarlanmış ve yazılmıştır. Gerçekten Klasik Genetiği kavramadan Moleküler Genetiği, bu ikisini kavramadan Evrimi anlamak ve anlatmak son derece zor ve hatta olanaksızdır. Bütün biyolojik bilimlerin merkezinde yer alan evrim üzerinde son yıllarda yapılan dogmatik ve spekülatif tartışmalara son vermenin yolu, genetiği ve genetik (kalıtım) materyalinin değişebilirliğini çok iyi bir şekilde öğretmekten geçer.

Diğer biyoloji dallarında olduğu gibi, genetikte de bilimsel terimlerin tamamının Türkçe karşılıklarının henüz yeterince yerleşmemiş olması nedeniyle, terimlerin birçoğu orijinal durumlarıyla kullanılmış ve bazılarının yanına da öneri niteliğinde Türkçe karşılıkları yazılmıştır.

Bilimsel bir kitabın yazılması kolay bir iş olmadığı gibi, bir eserin ortaya çıkarılması sadece yazarının çabasıyla olmamaktadır. Bu konuda, öğrencilerden, meslektaşlarımızdan ve toplumun değişik kesimlerinden gelen istek ve teşviklerin yanında, bu sahada araştırma yapmış birçok bilim adamının bulgularının da önemli katkıları vardır. Hatta bu konuda çalışma ortamı da önem arz etmektedir. Fakültemizde sağlanmış olduğu huzurlu çalışma ortamı nedeniyle, öncelikle sayın Dekanımız Prof. Dr. Selahattin SALMAN'a, Genetikte Olasılık ve Uygunluk testlerinin tartışıldığı 4. Bölümün yazımında önemli katkıları olan eşim, Öğr. Gör.Dilber BAHÇECİ'ye ve kitabın yazılımı ve basımını üstlenen Öğrenci Kitabevi Sahibi Sayın Bahri KORKMAZ'a içtenlikle teşekkür ederim.

Tüm çabalarımıza karşın, bu ilk baskıda bazı eksikliklerin ve hataların bulunacağı kuşkusuzdur. Bu tür olumsuzlukların okuyucular tarafından hoşgörüyle karşılanacağına ve bunların tarafımıza bildirilmesinin gelecekteki çalışmalarımız

için yararlı olacağına içtenlikle inanıyor, bu çalışmanın öğrencilerimize ve konuya ilgi duyan herkese faydalı olmasını diliyorum.

Kırşehir, 2001

Prof. Dr. Zafer BAHÇECİ

İKİNCİ BASKININ ÖNSÖZÜ

Elinizdeki Kitabın Birinci Baskısı Eylül 2001'de Öğrenci Kitabevi tarafından yapılmıştır. Konuların ele alınış ve işleniş biçimi ile anlatım dilinin sadeliği, gerek öğretim üyelerinin gerekse öğrencilerin beğenilerini kazanmıştır.

Eserin çok sayıda Üniversitenin Eğitim ve Fen-Edebiyat Fakülteleri tarafından Ders Kitabı olarak seçilip okutulması nedeniyle, birinci baskısı kısa sürede tükenmiştir.

Bu ikinci baskıda, hem birinci baskıdaki baskı ve yazılım hataları düzeltilmiş hem de yeni bir bölüm eklenmiştir. Özellikle bir organizmanın zigot durumundan erişkin bir birey haline gelinceye kadar geçirmiş olduğu gelişimsel olayların genler tarafından nasıl kontrol edildiğini, gelişim sürecinde bir ya da daha fazla genin değişime uğramasıyla organizmada ne gibi farklılıkların ortaya çıktığını, kısaca gelişim programının işleyişini anlamamıza ve anlatmamıza yardımcı olacak bu yeni bölüm "Gelişim Genetiği" dir.

İkinci Baskının hazırlanması sırasındaki teknik yardımlarından dolayı Sayın Cengiz BEKTAŞ'a ve Kitabın basımını üstlenen Öğrenci Kitabevi sahibi Sayın Bahri KORKMAZ'a içtenlikle teşekkür eder, eserin ilgilenen herkese yararlı olmasını dilerim.

Kırşehir,2005

Prof. Dr. Zafer BAHÇECİ

ÜÇÜNCÜ BASKININ ÖNSÖZÜ

Kitabın 2.Baskısının yapıldığı 2005 yılından sonra 2007 yılında "**Yer Bilimi**" adıyla yeni bir kitabımızın yayımlanması ve **Evrim** kitabımızın 2.Baskıya hazırlanması, **Genetik** kitabının 3. Baskısına yeni ilaveler yapmamıza ne yazık ki fırsat bırakmamıştır. Ancak, elinizdeki bu 3. Baskıda, bazı bölümlerde görülen gereksiz ayrıntılar ortadan kaldırılmış, konular daha anlaşılır hale getirilmiş ve başta baskı hataları olmak üzere çeşitli eksikliklerin giderilmesine çalışılmıştır.

Bu eserin 4. Bölümünü (Genetikte Olasılık ve Uygunluk Testleri) yazan Eşim Yrd. Doç. Dr. Dilber BAHÇECİ'ye, Kitaba gösterdikleri ilgi nedeniyle, değişik üniversitelerimizde bu dersi okutan öğretim elemanlarına ve öğrenim gören öğrencilere içtenlikle teşekkür eder, başarılar dilerim.

Kırşehir, 2010

Prof. Dr. Zafer BAHÇECİ

DÖRDÜNCÜ BASKININ ÖNSÖZÜ

Genetik Kitabının 3. Baskısının hemen arkasından Evrim Kitabımın ikinci baskısını hazırlamaya başladım. Ancak, yoğun bir çalışma temposunun ortalarında bazı sağlık sorunları yaşamaya başladım. Uzun bir tedavi sonrasında, yeniden aktif çalışmaya başlayınca, önceliğim yarım kalan Evrim Kitabını tamamlamak oldu ve kitap dört ay önce Anı Yayıncılık tarafından basıldı.

Bu arada, çeşitli üniversitelerin ilgili bölümlerinden öğretim elemanları ve öğrencileri tarafından Genetik Kitabım için yoğun istekler gelmeye başladı. Çünkü piyasadaki baskıların tamamı tükenmişti.

Yukarıda sözünü ettiğim nedenlerden dolayı, kitabın dördüncü baskısının içeriğinde, birkaç yazım hatası dışında, köklü bazı değişikliklerin/ilavelerin yapılması için ne zamanım ne de fırsatım oldu. Nasip olursa, bir sonraki baskıda, en azından Biyoteknoloji Bölümü eklenecektir.

Yine de, elinizdeki bu dördüncü basımın büyük bir boşluğu dolduracağına yürekten inanıyorum.

Kitabın, ilgi duyan herkese, öğretim elemanları ve öğrencilere yararlı olması dileğiyle, basımını büyük bir özenle ve kısa sürede gerçekleştiren Anı Yayıncılık'ın tüm çalışanlarına içtenlikle teşekkür eder, sağlık ve başarılar dilerim.

Kırşehir, 2016

Prof. Dr. Zafer Bahçeci

İÇİNDEKİLER

1. BÖLÜM: GENETİK BİLİMİNE GİRİŞ

1.1. Genetiğin Tanımı 1
1.2. Genetik Biliminin Tarihçesi 2
1.2.1. Mendel Öncesi Dönem 3
1.2.1.1. Linne ve Türlerin Değişmezliği Doktrini 3
1.2.1.2. Darwin ve Varyasyonların Kökeni 4
1.2.1.3. Mendel Öncesi Dönemde Yapılan Deneysel Çalışmalar 5
1.2.2. Mendel Dönemi 5
1.2.3. Mendel Sonrası Dönem 6
1.3. Genetik Denemelerinde Kullanılan Organizmaların Özellikleri 7
1.4. Genetikte Çalışma Yöntemleri 9
1.5. Genetiğin Uygulama Alanları 9
Birinci Bölümle İlgili Sorular 11

2. BÖLÜM: MENDEL VE KALITIMIN İLKELERİ

2.1. Monohibrid Çaprazlama 14
2.1.1. Monohibrid Çaprazlama Sonuçlarının Yorumlanması (Temel Kalıtım Modeli) 16
2.1.2. Genetik Ayrışım ilkesi ve Genotipik Oranların Hesaplanması 17
2.1.3. Geri Çaprazlama ve Heterozigotların Araştırılması 18
2.1.4. Pedigri (Soyağacı) Analizi 20
2.2. Dihibrid Çaprazlama 24
2.2.1.Bağımsız Açılım İlkesi ve F_2'nin Genotipik Oranlarının Hesaplanması 26
2.2.2 Bağımsız Açılım İlkesinin Doğrulanması 29
İkinci Bölümle İlgili Sorular ve Problemler 31

3. BÖLÜM: KALITIMIN SİTOLOJİK VE MOLEKÜLER TEMELLERİ

3.1. Kalıtımın Sitolojik Temeli 37
3.1.1. İnterfaz Nükleusunun Yapısı 38
3.1.1.1. Hücre Döngüsü 39
3.1.1.2. Hücre Bölünmesi 41
3.1.1.2.1. Mitoz Bölünme 41
3.1.1.2.2. Mayoz Bölünme 44
3.1.1.2.3. Hücre Bölünmesinin Önemi 48
3.1.1.2.3.1. Mitozun Önemi 48

3.1.1.2.3.2. Mayozun Önemi 49
3.1.2. Kromozomlar ve Mendel İlkeleri 49
3.1.2.1. Mendel Kurallarının Mayotik Temeli 50
3.2. Kalıtımın Moleküler Temeli 52
3.2.1. Genetik Materyal 53
3.2.2. DNA Molekülünün Yapısı 53
3.2.3. DNA'nın Kendini Eşlemesi (Replikasyon) 55
3.2.4. DNA'nın Transkripsiyonu (RNA'nın Sentezi) 57
3.2.5. RNA'nın Translasyonu (Protein Sentezi) 59
3.2.6. Kalıtım Materyalinin Değişimi (Mutasyon) 60
3.2.7. Genler Özellikleri Nasıl Belirlemektedir? 61
Üçüncü Bölümle İlgili Sorular ve Problemler 62

4. BÖLÜM: GENETİKTE OLASILIK VE UYGUNLUK TESTLERİ
4.1. Olasılık (Probability) 68
4.1.1. Olasılığın Temel Kuralları 70
4.1.1.1. Toplama Kuralı 70
4.1.1.2. Çarpım Kuralı 71
4.1.2. Olasılık Dağılımları 71
4.1.2.1. Binomial Dağılım 72
4.1.2.1.1. Paskal Üçgeni Yöntemi 74
4.1.2.1.2. Permütasyon Yöntemi 75
4.1.2.2. Multinomial Dağılım 78
4.1.2.3. Poisson Dağılımı 79
4.2. Uygunluk Testleri ve Khi–Kare Yöntemi 81
4.2.1. Khi – Karenin Uygulanması 82
Dördüncü Bölümle İlgili Sorular ve Problemler 86

5. BÖLÜM: MULTİPLİ ALLELLER VE DOMİNANS İLİŞKİLERİ
5.1. Hayvan ve Bitkilerde Bazı Multipli Allel Örnekleri 92
5.1.1. Tavşanlarda Kürk Renginin Kalıtımı 92
5.1.2. Drosophilada Göz Renginin Kalıtımı 95
5.1.3. Bitkilerde Self Sterilite (Kendine Kısırlık) 95
5.2. Dominansi 97
5.2.1. Eksik Dominansi 98
5.2.2. Kodominansi 101
5.2.3. İnsanlarda ABO Kan Grubu Sistemi ve Kalıtımı 101
5.2.3.1. ABO Sisteminin Tıptaki Önemi ve Antikor - Antijen Reaksiyonları 104

5.2.3.2. ABO Kan Sisteminin Adli Tıptaki Yeri 106
5.2.4. İnsanlarda MN Sistemi 107
5.3. İnsanlardaki Diğer Kan Antijenleri 108
5.3.1. H – Antijeni ve Bombay Fenotipi Kan 108
5.3.2. Rh Antijenleri ve Eritroblastosis Fetalis 109
5.4. İnsanlarda Doku Uyuşmazlığı Kompleksi 113
5.4.1. Organ Nakilleri (Transplantasyon) 113
5.4.2. Doku Uyumu / Reddi ve Genetik Temelleri 114
Beşinci Bölüm ile İlgili Sorular ve Problemler 116

6. BÖLÜM: ALLEL OLMAYAN GEN ETKİLEŞİMLERİ VE DİHİBRİT ORANALRINDAN SAPMALAR

6.1. Epistasi 121
6.1.1. Komplementer (Tamamlayıcı) Genler (9 : 7 Oranı) 122
6.1.2. Modifikatör (Değiştirici) Genler (13:3 Oranı) 124
6.1.3. (9:4:3 Oranı) 125
6.1.4. (12:3:1 Oranı) 126
6.2. Yeni Fenotipleri Meydana Getiren Gen Etkileşimleri 130
6.3. Pleiotropi 132
6.4. Letal (Öldürücü) Genler 132
Altıncı Bölümle İlgili Sorular ve Problemler 136

7. BÖLÜM: EŞEY SAPTANMASI VE EŞEYLE İLGİLİ ÖZELLİKLERİN KALITIMI

7.1. Eşey Saptanması 141
7.1.1. Genotipik Eşey Saptanması 142
7.1.1.1. Kromozomal Eşey Saptanması 142
7.1.1.1.1. XX – XY Sistemi 142
7.1.1.1.2. XX – XO Sistemi 143
7.1.1.1.3. ZZ– ZW Sistemi 143
7.1.1.1.4. X–Y Sistemi 143
7.1.2. Kromozom Sistemiyle Eşey Saptanması 143
7.1.2.1. Poliploid Drosophilalar 144
7.1.2.2. Değiştirici (Transformer) Genler 146
7.1.2.3. Ginandromorflar 146
7.1.3. İnsanda Eşey Saptanması 146
7.1.3.1. İnsanda Eşey Kromozomları 146
7.1.3.1.1. X– Kromozomları 147
7.1.3.1.2. Y – Kromozomu 147

7.1.3.1.3. İnterfaz Nükleusunda X – ve Y – Kromatini 147
7.1.3.2. İnsanda Eşey Farklılaşması 148
7.1.3.2.1. Genetiksel Eşey 148
7.1.3.2.2. Gonadal Eşey 148
7.1.3.2.3. Genital Eşey 148
7.1.3.2.4. Somatik Eşey 149
7.1.3.2.5. Sosyopsikolojik Eşey 149
7.1.3.3. İnsanda Kromozom Anormallikleri 149
7.1.4. Bitkilerde Eşey Saptanması 150
7.1.4.1. Yabani Karanfilde Eşey Saptanması 150
7.1.4.2. Asparagusda (Kuşkonmaz) Eşey Saptanması 153
7.1.4.3. Mısır Bitkisinde Eşey Saptanması 153
7.1.5. Fenotipik Eşey Saptanması 154
7.2. Eşeyle İlgili Özelliklerin Kalıtımı 155
7.2.1. Eşeye (X'e) Bağlı Kalıtım 156
7.2.1.1. Drosophilada Eşeye Bağlı Kalıtım 156
7.2.1.2. İnsanda Eşeye Bağlı Kalıtım 159
7.2.1.2.1. Hemofili 159
7.2.1.2.2. Renk Körlüğü 160
7.2.1.3. Kuşlarda Eşeye Bağlı Kalıtım 161
7.2.2. Holandrik Y–kromozomuna Bağlı Kalıtım 162
7.2.3. Eşeyin Etkisinde Kalan Genler 163
7.2.4. Eşeyle Sınırlı Kalıtım 163
Yedinci Bölüm ile İlgili Sorular ve Problemler 166

8. BÖLÜM: KANTİTATİF KALITIM VE ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN KALITIMA ETKİSİ

8.1. Kantitatif Özelliklerin Kalıtımında Genetiksel Faktörlerin Etkisi (Poligenik Kalıtım) 171
8.1.1.Kantitatif Özelliklerin Kalıtımında, F2'deki Fenotipik Grup Sayısının Tahmin Edilmesi ve F_2'nin Fenotipik Açılımı 172
8.1.2. Kantitatif Özelliklerin Kalıtım Modelinde Polimerik Gen Sayısının Hesaplanması 174
8.1.3. Kantitatif Özelliklerin Kalıtımında Dominant (Aktif) Gen Katkısının Hesaplanması ve Mısır Bitkisinde Koçan Uzunluğunun Hesaplanması 175
8.1.3.1. İnsanlarda Kantitatif Kalıtım Örnekleri 178
8.1.3.1.1. İnsanlarda Cilt (Deri) Renginin Kalıtımı 179
8.1.3.1.2. İnsanlarda Göz Renginin Kalıtımı 180

8.2. Kantitatif Özelliklerin İstatistiksel Analizi 181
8.2.1. Ortalama, Variyans ve Standart Sapma 181
8.2.2. Genetiksel ve Çevresel Variyans 181
8.2.3. Geniş Anlamlı Kalıtsallık 182
Sekizinci Bölümle İlgili Sorular ve Problemler 184

9. BÖLÜM: MUTASYONLAR

9.1. Gen Mutasyonları 188
9.1.1. Gen Mutasyonlarının Sınıflandırılması 189
9.1.1.1. Letal Mutasyonları 189
9.1.1.2. Koşullu Mutasyonlar 191
9.1.1.3. Besinsel (Biyokimyasal) Mutasyonlar 191
9.1.1.4. Direnç Mutasyonları 192
9.1.2. Mutasyonlar ve Metabolik Bloklar 193
9.1.2.1. Gen-Enzim ve Gen–Protein İlişkisi 194
9.1.2.2. Kalıtsal Hastalıkların Metabolik Temeli 195
9.1.3. Mutasyonlar ve Protein Yapısı 196
9.1.4. Mutasyon Hızı 198
9.1.5. Mutasyon Metodolojisi 199
9.1.5.1. Mutant Irkların İzolasyonu 199
9.1.5.2. Diploid Organizmalarda Resesif Mutasyonların Araştırılması 201
9.1.5.3. Mutasyon Hızının Ölçülmesi 203
9.1.5.3.1. Mutasyon Hızının Klonal Dağılımdan Yararlanılarak Belirlenmesi 203
9.2. Kromozom Sayısı Mutasyonları 204
9.2.1. Anöploidi 204
9.2.1.1. İnsanlarda Anöploidi 208
9.2.1.2. Hermofroditlik 211
9.2.2 Poliploidi 212
9.2.2.1 Otopoliploidi 212
9.2.2.2. Allopoliploidi 217
9.2.2.3. Poliploidi Yoluyla Yeni Türlerin Evrimi 221
9.2.3. Kromozom Sayısının Deneysel Manipülasyonu 223
9.2.3.1. Allopoliploidilerin Deneysel Üretimi 223
9.2.3.2. Monoploidler ve Bitki Mühendisliği 225
9.3. Kromozom Yapısı Mutasyonları 227
9.3.1. Yapısal Mutasyon Tipleri 228
9.3.1.1. Delesyon ve Defisiyens 228

9.3.1.2. Duplikasyon 228
9.3.1.3. İnversiyon 229
9.3.1.4. Translokasyonlar 229
9.3.2. Yapısal Aberrasyonlar ve Evrim 233
9.3.3. Karyotip Analizi ve Anormal Karyotiplerin Tanımlanması 237
9.3.3.1. İnsan Karyotipinin Analizi 237
9.3.3.2. Anormal Karyotiplerin Tanımlanması 241
Dokuzuncu Bölümle İlgili Sorular ve Problemler 243

10. BÖLÜM: GEN BAĞLANTISI VE KROMOZOM HARİTALARININ YAPIMI

10.1. Mutlak ve Mutlak Olmayan Bağlantı 251
10.2. İki Gen Arasındaki Bağlantının Saptanması 256
10.3. Rekombinasyon frekansının Hesaplanması ve Harita Biriminin Ölçüsü 259
10.4. Diploid Organizmalarda Kromozom Haritalarının Yapımı 259
10.4.1. İki Nokta Geri Çaprazlaması 260
10.4.2. Üç Nokta Geri Çaprazlaması 264
10.4.2.1. Krosingover Olayında İnterferens ve Uyum 269
10.4.2.2. Genetiksel ve Fiziksel Uzaklık 271
10.4.3. İnsan Kromozom Haritalarının Yapımı 272
10.4.3.1. Somatik Hücre Hibridizasyonu Yöntemi 272
10.4.3.2. Pedigri (Soyağacı) Analizi ve Rekombinant DNA Teknolojisi Yöntemi 276
10.4.3.3. İnsan Genom Projesi 280
10.5. Haploid Organizmalarda Kromozom Haritalarının Yapımı ... 283
10.5.1. Bakterilerde Rekombinasyon ve Gen Haritalarının Yapılması 283
10.5.1.1. Konjugasyon 283
10.5.1.2. Transformasyon 286
10.5.2. Virüslerde Rekombinasyon ve Gen Haritalarının Yapılması 291
10.5.3. Mantarlarda Rekombinasyon ve Kromozom Haritalarının Yapılması 293
10.5.3.1. Bağlantının Saptanması 296
10.5.3.2. İki Gen Arasındaki Mesafenin Hesaplanması 297
10.6. Mitotik Rekombinasyon 298
Onuncu Bölümle İlgili Soru ve Problemler 299

11. BÖLÜM: GELİŞİMİN GENETİK KONTROLÜ

11.1. Hayvansal Organizmalarda Gelişimin Genetik Kontrolü..... 311
11.1.1. *Drosophila*nın Gelişim Süreci (Yaşam Döngüsü) 311
11.1.2. *Drosophila* Gelişiminin Genetik Kontrolü 314
11.1.2.1. Anasal Etkili Genler 314
11.1.2.1.1. Anterrior Genler 314
11.1.2.1.2. Posterior Genler 314
11.1.2.1.3. Terminal Genler 315
11.1.2.1.4. Dorsal Genler 315
11.1.2.2. Segmentasyon Genleri 315
11.1.2.2.1. Gap Genleri 316
11.1.2.2.2.Pair-rule Genleri 317
11.1.2.2.3.Segment-Polarite Genleri 317
11.1.2.3. Homeotik Genler 318
11.2. Yüksek Organizasyonlu Bitkilerde Gelişimin Genetik Kontrolü 321
11.2.1. Arabidopsis Bitkisinde Çiçek Gelişimi 322
11.2.2. Floral Organların Ortaklaşa Belirlenmesi 324
On Birinci Bölümle İlgili Soru ve Problemler 325
KAYNAKLAR 327

1. BÖLÜM

GENETİK BİLİMİNE GİRİŞ

1.1. Genetiğin Tanımı

Yeryüzünde yaşayan binlerce farklı tür organizma, bazı özellikleriyle birbirlerine benzerler fakat birçok özellik bakımından da birbirlerinden farklılık gösterirler. Örneğin, insan kendine özgü karakteriyle ayrı bir türdür. Ancak, kemikten yapılmış bir iskelete ve omuriliğe sahip olması, onun sürüngen ve kuşlar gibi diğer omurgalılarla olan benzerliğini de gösterir. Sıcakkanlı olması ve doğurduğu yavrularını emzirmek suretiyle beslemesi, insanın aslan ve şempanze gibi memelilerle de ortak özellikler taşıdığını ifade eder. Bununla beraber, insanın dik yürümesi, uzun bacaklara, nispeten küçük vücut kıllarına, gelişmiş bir beyne, ileri doğru çıkık bir burun taşıyan düz ve basık bir yüze ve küçük dişlere sahip olması, en yakın akrabası olan şempanze ve diğer primatlardan farklılığını ortaya koyar. Bir türün bu gibi kendine özgü karakterleri, **ebeveyn** (ana – baba) bireyleri tarafından yavrularına aktarılır ve böylece yavruların kendi ana – babalarına benzerliği sağlanmış olur. Ana – baba özelliklerinin kendi yavrularına aktarılması olayına **kalıtım**, kalıtım olayının mekanizmalarını açıklamaya çalışan bilim dalına da **Genetik** (Kalıtım Bilimi) denilir.

Öte yandan, doğada, aynı türün bireyleri arasında, hatta aynı ana- babadan meydana gelmiş yavrular arasında birçok farklılık da görülmektedir. Örneğin, insanlar arasında saç, göz ve cilt rengi, boy uzunluğu ve vücut ağırlığı gibi morfolojik farklılıklar olduğu gibi, yüksek kan basıncına, çeşitli kimyasal madde bağımlılığına, mental depresyona ve Alzheimer hastalığına eğilimli olma gibi fizyolojik farklılıklar da görülebilir. Bu belirgin farklılıkların yanında

kulak memesinin bitişik ya da ayrı olması, dilin uzun ekseni boyunca kıvrılabilmesi ya da kıvrılamaması, bazı kimyasal maddelerin (feniltiyo karbamid =PTC gibi) tadının farklı şekillerde algılanması, kırmızı – yeşil renk körlüğü, el ve ayak parmaklarının normalden fazla olması **(polidaktili)** gibi fazlaca dikkat çekmeyen farklılıklar da gözlenmektedir. Bu tür morfolojik, fizyolojik, anatomik ve hatta davranışsal farklılıkların hepsine **varyasyon** denilmektedir. Varyasyonların bir kısmı biyolojik olarak, bir kısmı da kültürel olarak kalıtılır. Örneğin, göz rengi biyolojik kalıtımın, konuştuğumuz dil (lisan) ise kültürel kalıtımın sonucudur. Genetik biliminin diğer bir uğraşı alanı da, biyolojik varyasyonların nasıl meydana geldiğini açıklamaktır.

Bu kısa girişten sonra, biyolojik bilimlerin en ilgi çekici dallarından biri olan genetik **"canlının iç ve dış özelliklerini nasıl kazandığını, ebeveynlerine ve diğer yakın akrabalarına nasıl benzediğini, doğadaki bitki ve hayvanların gösterdiği sonsuz varyasyonun (çeşitliliğin) nasıl meydana geldiğini açıklamaya çalışan bilimdir"** diye tanımlanabilir. Ebette ki, günümüz genetik biliminin tek uğraşı alanı bunlarla sınırlı değildir. Konular ilerledikçe, genetik biliminin araştırma alanlarının ne denli çok ve farklı olduğu daha iyi anlaşılacaktır.

1.2. Genetik Biliminin Tarihçesi

Genetik yeni bir bilim dalı olmakla beraber, kökleri çok eski zamanlara kadar uzanır. İnsanlar için yararlı olan bitki ve hayvan ırklarının ıslah edilmesine yönelik yöntemlerin denenmesinin, günümüzden 6.000 yıl önce Babilliler döneminde başladığı bilinmektedir. Canlıların sahip olduğu özelliklerin nasıl kalıtıldığı, ebeveynler ile yavruları arasındaki benzerlik ve farklılıkların nasıl var olduğu konusundaki düşünceler, 2400 yıl önceki antik Yunan filozoflarından Aristo ve Hipokrat ile başlamıştır.

Günümüzden yaklaşık 2400 yıl önce yaşamış olan Aristo (M.Ö. 384 – 322), kazanılan karakterlerin gelecek nesillere aktarılabileceğini ileri sürmüş ve meninin canlılık özelliklerini taşıyan temel faktör olduğunu ve bunun da saf kandan meydana geldiğini söylemiştir. Hipokrat ve dönemin diğer düşünürleri, çevrenin organizmaların değişimine sebep olduğunu ve kazanılan bu değişimlerin daha sonra gelecek nesiller tarafından kalıtıldığını ileri sürmüşlerdir. Bu görüş, 2000 yıl sonra, J.B. Lamarck (1744 – 1829) tarafından **kazanılmış karakterlerin kalıtımı teorisi** adıyla yeniden gündeme getirilmiştir ("Evrim" kitabımıza bakınız).

Kalıtım elementlerinin ve onların nesilden nesle aktarılmasını kontrol eden **kalıtım kuralları**nın neler olduğu**,** esas olarak Mendel tarafından (1822 – 1884), bezelyeler üzerine yaptığı denemeler sonucu keşfedilmiştir. Mendel'in elde ettiği sonuçlar 1866 yılında yayımlanmış fakat gereken ilgiyi görmemiş-

tir. Onun buluşunun gerçek değeri, 1900'lü yılların başında ancak anlaşılmıştır. Onun için, 1900 yılı günümüz genetik biliminin başlangıç yılı olarak kabul edilir. Bu tarihten önce genetik ile ilgili olarak ortaya konulan bütün düşünce ve görüşler Mendel öncesi dönem olarak isimlendirilir. Mendel öncesi dönemle ilgili düşünceleri, zihinsel tartışmaları ve denemeleri gözden geçirmek, genetik biliminin doğuşunu adım adım izlemek ve olayları tarihsel bir süreç içerisinde değerlendirmenin yanında, insanoğlunun düşünce sisteminin gelişmesini kavrayabilmek bakımından da büyük önem taşımaktadır. Tüm bu nedenlerle, genetiğin tarihçesini Mendel öncesi dönem, Mendel dönemi ve Mendel sonrası dönem olmak üzere üç alt bölüm halinde incelemek daha yararlı olacaktır.

1.2.1 Mendel Öncesi Dönem

Bütün bilimsel teorilerde olduğu gibi, Mendel Teorileri de kendisinden önceki çalışmaların bir sonucudur. Bu dönemde, Mendel'in çalışmalarını olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilecek pek çok düşünce ya da deneysel çalışma olmuştur. Burada, bunların bazıları ele alınacaktır.

1.2.1.1 Linne ve Türlerin Değişmezliği Doktrini

Mendel öncesi dönemde, biyolojik düşünce ve yorumları en fazla etkilemiş olan kişi, İsveçli taksonomist Carl Von Linne'dir. (1707 – 1778). Linne'ye göre bilim adamı yaptığı gözlemleri kaydeden ve bunları sınıflandıran kişidir. Bu düşüncesi nedeniyle, deneysel çalışmalara karşı çıkmış ve bilim dünyasındaki büyük saygınlığından dolayı da özgün araştırmalar yerine veri toplama ve bunları sınıflandırmaya yönelik çalışmaları teşvik etmiştir.

Linne ve öğrencileri türlerin değişmez olduğunu savunmuşlar ve bunu da **yaradılış görüşü**ne dayandırmışlardır. Buna göre, bütün bitki ve hayvan türleri bir defada yaratılmış, günümüze kadar değişmeden gelmiş ve bundan sonra da değişmeyeceklerdir. Bu doktrin, çok uzun bir süre, bilimsel düşünceyi köreltmiş, hatta geriletmiştir. Böyle bir ortamda Lamarck ve Darwin gibi, organizmaların zamanla değiştiğini ve yeni türlerin önceden var olan türlerden evrimsel değişimler sonucu meydana geldiklerini savunan bilim adamlarının ileri görüşlülüğünü ve böylesine güçlü baskılara dayanabilme güçlerini takdir etmemek mümkün değildir.

Türlerin değişmezliği (sabitliği) doktrini, etki alanı içerisinde doğanın statik olduğu fikrini kabul etmiştir. Dolayısıyla, bazı tür içi varyasyonlar dışındaki evrimsel değişimi tamamen dışlamıştır. Bu doktrin aynı zamanda bir asırdan beri sürdürülen bitki çaprazlamaları denemelerinin sonuçlarının yorumlanmasını da etkilemiştir. Bu nedenle, yapılan çaprazlamaların önemi kavranamadığı gibi, elde edilen birçok bulgu da göz ardı edilmiş ya da reddedilmiştir.

1.2.1.2. Darwin ve Varyasyonların Kökeni

1809 – 1882 yılları arasında yaşamış olan İngiliz doğa bilimcisi C. Darwin, Güney Amerika ve bu kıtaya yakın adalara gerçekleştirdiği bilimsel geziler sırasında yaptığı gözlemlere ve topladığı verilere dayanarak geliştirdiği **Doğal Seleksiyon Yoluyla Evrim** isimli teorisini 1859 yılında yayımlamıştır.

Bu teorinin zayıf yönü, populasyonlarda kalıtsal varyasyonların nasıl ortaya çıktığını ve bu varyasyonların yavru bireylere nasıl aktarıldığını açıklayamamasıydı. Darwin, Lamarck'ın kazanılmış karakterlerin kalıtımı yoluyla değişim görüşünü kabul etmemekteydi. O, melezlenmenin ve makromutasyonların da evrimsel açıdan çıkmaz sokaklar olduğunu düşünüyor ve varyasyonun yalnızca **çevresel faktörler**in etkisiyle meydana geldiğini savunuyordu.

Bu nedenlerden dolayı Darwin, varyasyonların kaynağını açıklamak için, ilk kez 1600'lü yıllarda ortaya atılmış olan **pangenezis** teorisine yönelmiştir. Pangenezis teorisine göre, bir organizmanın vücudunun her parçası **gemmule** denilen çok küçük birimleri içermekte ve bu birimler söz konusu parça (ya da organ) ile ilgili temel bilgileri taşımaktadır. Gemmuleler kan dolaşımıyla gonodlara geçmekte, orada toplanmakta ve gametler aracılığıyla gelecek nesillere aktarılarak orada harmanlanmaktadır. Darwin, çevresel etkilerle bu gemmulelerde meydana gelen modifikasyonların üzerinde doğal seleksiyonun işlediğini ve kalıtsal varyasyonların bu şekilde meydana geldiklerini ileri sürmüştür.

Pangenezis teorisi F. Galton (1822 – 1911) tarafından siyah tavşanların kanının saf ırk beyaz tavşanlara nakledilmesiyle test edilmiştir. Galton, eğer gemmuleler gerçekten dolaşım sisteminde bulunuyorsa, kan nakli sırasında siyah renkli tavşanın gemmulelerinin beyaz renkli tavşana aktarılmış olması gerektiğini düşünüyordu. Kan verilen beyaz tavşan, daha sonra saf ırk başka bir beyaz tavşan ile çaprazlanmış fakat hep beyaz renkli yavrular elde edilmiştir. Yani, pangenezis teorisine göre beklenen renk varyasyonu gözlenememiş ve bu teori Darwin'in ifade ettiği şekliyle reddedilmiştir.

Galton'un kendi kalıtım teorisi ise, bugün bildiğimiz kalıtım mekanizmasına daha yakındır. Galton'a göre gemmuleler, ganodlara vücudun diğer yerlerinden gelmemekte fakat bizzat orada oluşmaktadırlar. Bu yıllarda hücre bölünmesinin mekanizması kısmen bilindiği için, Galton hücre bölünmesiyle gemmulelerin eşey hücrelerine aktarıldığını, bölünmeden önce gemmulelerin kendilerini eşleyerek her yavru hücreye eşit olarak dağıldığını ileri sürmüştür. Galton, ayrıca, her bir karakterin belirli sayıdaki gemmuleler tarafından kontrol edildiğini ve böylece söz konusu karakterin gemmulelerin sayısına ve niteliğine göre varyasyon gösterdiğini ifade etmiştir.

1.2.1.3. Mendel Öncesi Dönemin Deneysel Çalışmaları

Mendel öncesi dönemde ilk sistemli çaprazlama denemeleri yapan ve elde ettiği sonuçlar Mendel'in çalışmalarıyla ilişkilendirilebilecek araştırmacı J.G. Költreuter'dir (1733 – 1806). Kolreuter, *Nicotiana rustica* ve *Nicotiana paniculata* türlerini çaprazlamış ve oldukça sağlıklı ve büyüme yeteneğine sahip F_1 bireylerini elde etmiştir; ancak bu F_1 melezlerini kendileştirdiğinde, bunların kısır olduğunu görmüştür. Yaradılış felsefesine ve türlerin değişmezliği doktrinine inandığı için, bu olayı gereği gibi yorumlayamamıştır. Bir başka denemesinde, çaprazladığı kırmızı ve beyaz karanfillerin meydana getirdiği fertil F_1'leri kendileştirdiği zaman kırmızı, pembe ve beyaz çiçekli bireylerin meydana geldiğini gözlemiş ve bu olaya **ayrışma** ya da **açılma** adını vermiştir. Bu gözlemlerini de yine türlerin değişmezliği ile yorumladığı için melezlerin doğal olmadığını ve açılmanın da melezlerin orijinallerine dönüşü olarak nitelemiştir. Oysaki günümüzde söz konusu pembe çiçekli melezlerin eksik dominansi sonucu meydana geldiği çok iyi bilinmektedir.

Üç İngiliz Botanikçisi T.A. Kniht, A. Seton ve J. Goss, 1820'li yıllarda, sarı ve yeşil tohumlu bezelyeleri çaprazlayarak dominantlık, resesiflik ve genetik açılım diye tanımlanabilecek kavramları, Mendel'den yaklaşık yarım yüzyıl önce ortaya koymuşlardır. Fakat bu araştırmacılar da elde ettikleri sonuçları gereği gibi yorumlayamamışlardır.

1.2.2. Mendel Dönemi

Gregor Mendel (1822 – 1884), özellikle üniversite yıllarında, hepsi de kendi alanında otorite olan fizikçi C. Doppler'den matematik ve istatistik, fizyolog F. Unger'den botanik dersleri almıştır.

Mendel, bezelyelerle *(Pisum sativum)* çaprazlama denemelerine, Brno'daki bir manastırda papaz olarak görev yaptığı 1856 yılında başlamış ve yaklaşık sekiz yıl sürdürmüştür. Çaprazlama denemelerini dört nesle kadar devam ettirmiş ve her denemesinin sonuçlarını dikkatli bir şekilde kaydederek ilk defa gözlenen oranları istatistiksel olarak analiz etmiştir. Yine ilk kez, bugünkü gen kavramına eşdeğer olan **kalıtsal faktör**lerin varlığını ileri sürmüştür. Mendel'e göre kalıtsal madde vücut hücrelerinin homojen bir ekstresi olmayıp birbirlerinden bağımsız olarak davranabilen ve belirli koşullarda değişmeyen birimlerden meydana gelmiştir. Bu birimler nesilden nesle aktarılabilir, yeniden gruplanabilir ve bu nedenle de canlılar arasında varyasyona neden olabilir.

Mendel çalışmalarını 1866 yılında **Bitki Hibridizasyonu Denemeleri** adı altında yayımlamıştır. Mendel'in bu çalışması, Avrupa'daki birçok bilim adamına ulaşmasına karşın çalışmanın önemi anlaşılamamıştır.

Biyoloji tarihçileri, Mendel'in çalışmalarının o dönemde niçin anlaşılamadığını çeşitli şekillerde açıklamakla beraber, en önemlisi, o yıllarda henüz mitoz ve mayoz bölünme sırasında kromozomların davranışlarını mikroskobik olarak inceleyebilecek tekniklerin geliştirilmemiş olmasıdır.

1900'lü yılların başlarında birbirlerinden habersiz olarak çalışan Almanya'da Correns, Fransa'da De Vries ve Avusturya'da Tschermak elde ettikleri bulguların, Mendel'in bulgularını doğruladığını görmüşler yani Mendel'in ortaya koyduğu kuralları yeniden keşfetmişler ve bunları **Mendel Yasaları** adı altında toplanmışlardır. Mendel yasaları, yalnızca genetiksel özelliklerin bir nesilden diğerine aktarılmasının mekanizmasını açıklamakla kalmamakta, mutasyon teorisiyle birleştirildiği zaman populasyondaki kalıtsal varyasyonların kaynağını da açıklamaktadır. Bu nedenledir ki, 1900 yılı genetik biliminin doğum yılı ve Mendel de babası kabul edilmektedir.

1903 yılında W.L. Johansen, çeşitli araştırmacılar tarafından ifade edilen kalıtım faktörlerine **gen** adını vermiştir. 1906 yılında ise İngiliz Botanikçi Bateson, bu genç bilim dalını **genetik** olarak isimlendirmiştir.

1.2.3. Mendel Sonrası Dönem

Mendel Yasalarının ortaya konmasından sonra, genetik alanındaki araştırmalar hız kazanmış ve kısa sürede büyük aşamalar kaydedilmiştir. 1910 yılında Morgan, Müller ve arkadaşlarının *Drasophila* üzerinde yaptıkları çalışmalar sonucu **kalıtımın kromozom teorisi** geliştirilmiştir. Bu teoriye göre, genler kromozomlar üzerinde arka arkaya dizilmiş halde bulunmaktadır. 1929 yılında Painter ve Müller, *Dipterlerde* **dev kromozomları** keşfetmişler ve bu sayede kromozomların **sitolojik haritaları**nın çizilmesi olanağı doğmuştur.

1930 yılında, Müller ve Stadler röntgen ışınlarının *Drasophila* ve mısır bitkisinde yapay mutasyonlara neden olduğunu kanıtlamışlardır. Bu ve benzeri çalışmalar sonunda **Radyasyon Genetiği** doğmuştur. 1937 yılında **kolşisin** maddesinin bitkilerde kromozom sayısının iki katına çıkmasına neden olduğu gösterilmiş ve bitkilerde **poliploidi** çalışmaları hız kazanmıştır. 1940'lı yıllarda, Beadle ve Tatum, *Neurospora* ile yaptıkları çalışmalar sonucunda **fizyolojik** ve **biyokimyasal genetiğin** yeni birer bilim dalı olarak gelişmesini sağlamışlardır. Yine bu yıllarda matematiğin genetiksel çalışmalara uygulanmasıyla **Populasyon Genetiği** doğmuştur.

Avery, MacLeod ve Mc Carty'nin virüs, bakteri ve mantarlar üzerinde yaptıkları genetiksel çalışmalar sonucu kalıtım maddesinin **Deoksiribonükleik asit (DNA)** olduğu 1944 yılında anlaşılmış; 1953 yılında Watson ve Crick DNA molekülünün üç boyutlu yapısını hipotetik olarak ortaya koymuşlardır.

Günümüzde genetik bilimi tarım ve hayvancılıkta, ıslah çalışmalarında geniş bir uygulama alanı bulmuş, özellikle uzun süreli kendileştirme yoluyla ıslahın da ötesine geçilerek farklı türler arası gen aktarımı yoluyla ürün verimi üstün, çeşitli hastalık ve böceklere karşı dirençli bitki ırkları (**transgenik ırklar**) geliştirme olanağına ulaşılmıştır. Ayrıca, insanlarda birçok hastalığın temelinde kalıtımın yattığı keşfedilmiş ve tedavide bu durum dikkate alınmaya başlanmıştır. Örneğin, renk körlüğü, hemofili, orak hücre anemisi, şeker hastalığı gibi hastalıkların ve zekâ geriliği, Klinefelter ve Turner Sendromu gibi anormalliklerin genetik temeli anlaşılmış ve buna bağlı olarak da **Tıbbi Genetik** adıyla yeni bir bilim dalı ortaya çıkmıştır. Öte yandan, genetiksel temele dayanan hastalık ve anormalliklerin önceden anlaşılması ve gereken önlemlerin alınmasında yardımcı olacak **Genetik Danışmanlık** adıyla yeni bir **Biyo – Sosyal** kurum oluşturulmuştur.

Özellikle 1970'li yıllardan sonra, **restriksiyon endonükleaz** enzimlerinin keşfi ve bu enzimlerle DNA moleküllerinin belirli yerlerinden kesilmesi ve farklı türlere ait DNA fragmentlerinin bir araya getirilmesinin başarılmasıyla **(Rekombinant DNA Teknolojisi) Genetik Mühendislik** adı verilen ve çok geniş uygulama alanlarına sahip yepyeni bir bilim dalı doğmuştur. 1988 yılında **İnsan Genom Projesi** adıyla, genetikte yeni bir çalışma başlatılmıştır. Bu projenin amacı sayısı 50.000 ile 100.000 arasında olduğu tahmin edilen insan genlerinin hepsini teşhis etmek, kromozomal pozisyonlarını belirlemek ve insan kromozomlarında bulunan 3 milyar çift DNA nükleotidinin sekansını (dizilişini) analiz etmektir. 2003 yılında tamamlanan İnsan Genom Projesi, tahmin edilenin aksine insanda yaklaşık 35 000 gen bulunduğunu ortaya koymuştur.

1.3. Genetik Denemelerinde Kullanılan Organizmaların Özellikleri

Genetik denemelerde kullanılacak olan organizmaların bazı özelliklerinin olması gerekir. Mendel denemeleri için bezelye bitkisini her ne kadar şansa bağlı olarak seçmişse de, bu bitki genetik çalışmalar için gerçekten son derecede uygun özellikler taşımaktadır.

Genetik denemelerde kullanılacak bitki ve hayvanlarda bulunması gereken özelliklerden bazıları aşağıda ele alınmıştır.

a) Varyasyon: Genetik denemeler için seçilecek organizma, sahip olduğu özellikler bakımından farklılık, yani **varyasyon** göstermelidir. Örneğin insanlardaki cilt rengi ya da bitkilerdeki çiçek rengi birer **özellik**tir; eğer onlar sadece birer çeşit olsaydı, renk kalıtımını incelemek mümkün olmazdı. Öyle ise bir organizma, ilgilenilen bir özellik (örneğin renk) bakımından ne kadar fazla farklı durum (**varyasyon**) gösterirse ve bu farklılıklar birbirlerinden ne kadar kolay bir şekilde ayrılırsa, bu organizma genetik çalışmalar için o derece uy-

gun olacaktır. Burada, rengin bir özellik fakat onun kırmızı veya sarı olmasının birer varyasyonu olduğu gözden kaçırılmamalıdır.

b) Rekombinasyon: İlgilenilen özelliklerin kalıtımının incelenebilmesi için daha önceden farklı ebeveynlere (anne ve babaya) dağılmış olan özelliklerin tekrar bir bireyde (yavruda) bir araya gelmesi **(rekombinasyon)** ya da bir arada olanların daha sonraki yavru bireylerde birbirlerinden ayrılması gerekir. Bu tip rekombinasyonlar, bir özelliğin çeşitli durumlarının karşılaştırılması olanağını verir. Rekombinasyon, eşeyli üreme sayesinde ebeveynlerden gelen gametlerin birleşmesi **(rekombinasyonu =döllenmesi)** ile gerçekleştirilir. Dolayısıyla, genetiksel çalışmalar, yalnızca eşeyli üreme mekanizmalarına sahip organizmalar üzerinde yapılabilir.

c) Kontrollü Çaprazlama: Elverişli özellikleri taşıyan organizmaların, araştırmacının gözetimi altında ve amacına uygun bir şekilde çaprazlanması olayıdır. Bu sırada araştırmacı, koşulların birini değişken ve diğerlerini sabit tutmak suretiyle deney ve kontrol gruplarını oluşturur ve ancak bu şekilde, ilgilenilen özelliklerin birbirini izleyen nesillere nasıl aktarıldığını gözleme olanağını bulur. Kontrollü çaprazlama, insan dışında eşeyli üreyen bütün bitki ve hayvanlar arasında yapılabilir. Bu amaçla en çok kullanılan organizmalar fare, *drosophila*, mısır, kırmızı ekmek küfü *(Neurospora),* bakteri ve virüslerdir.

d) Kısa Hayat Devri: İlgilenilen özelliğin ebeveyn bireylerinden yavrulara nasıl aktarıldığını kısa sürede görebilmek için, denemede kullanılan organizmanın hayat döngüsünün kısa olması gerekir. Örneğin bir fare doğduktan beş altı hafta sonra eşeysel olgunluğa ulaşır ve döllendikten yaklaşık 25 gün sonra da yeni bir döl verir. Buna karşılık bir fil, 8 – 16 yıl arasında eşeysel olgunluğa ulaşır ve gebelik süresi de yaklaşık 2 yıl sürer. Öte yandan, bir *drosophila* yumurtadan çıktıktan 13 – 14 gün sonra erişkin duruma geçer ve yeniden üremeye başlar. Bakteriler ise ortalama 40 dakikada bir kez bölünerek çoğalırlar. Bütün bunlara göre, genetik açıdan daha hızlı sonuç alabilmek için fare filden, *drosophila* fareden ve bakteri de *drosophila*dan daha elverişli organizmadır.

e) Çok Sayıda Yavru Verebilme: Seçilen bir organizma, bir çaprazlama sonucunda ne kadar fazla sayıda yavru meydana getiriyorsa, onun özelliklerinin kalıtımı ile ilgili o kadar fazla bilgi elde edilir. Hatta bu bilgilerin güvenirliği de o kadar artar. Örneğin, bir seferinde yalnızca bir tane buzağı doğuran inekler genetik çalışmalar için fazlaca uygun değillerdir. Buna karşılık, her seferinde yüzlerce yavru veren *drosophila*, kendi kalıtımı hakkında daha fazla ve daha güvenilir bilgi verir.

1.4. Genetikte Çalışma Yöntemleri

Genetik çalışmalarda başarıya ulaşmanın temel koşulu, uygun organizmanın seçimi ve denemenin iyi bir şekilde planlanmasıdır. Kullanılan yöntem ve teknikler, ilgi duyulan konu ya da çözümlenecek probleme göre bazı değişiklikler göstermekteyse de temel teknik **kontrollü çaprazlama**dır. Kontrollü çaprazlamada, ilgilenilen özellikleri taşıyan organizmalar, belirli koşullar altında ve belirli amaçlar doğrultusunda çaprazlanırlar. Çaprazlamanın sonuçları dikkatli bir şekilde kaydedilir ve istatistiksel yöntemlerle kontrol edilir.

Genetik çalışmalarda kullanılan yöntemlerden ikincisi **Pedigri (soyağacı) analizi**dir. Bu yöntem özellikle, kontrollü çaprazlamanın ya yakışık almadığı (insanlar gibi) ya da pratik olmadığı (her seferinde yalnızca bir tane yavru veren ve hayat döngüsü uzun olan sığır ya da filler gibi) durumlarda uygulanır. Pedigri birbiriyle akraba olan, iki veya daha fazla nesli temsil eden ve belirli bir özelliğin kalıtım modelini gösteren bir diyagramdır. İnsanlarda polidaktili, kulak memesinin yapışık oluşu, hemofili, renk körlüğü ve şeker hastalığı gibi birçok özelliğin kalıtımı pedigri analiziyle incelenebilmektedir.

1.5. Genetiğin Uygulama Alanları

Genetik bilimi yirminci yüzyılın başında doğmasına karşın, bugüne kadar önemli gelişmeler göstermiş ve birçok alanda uygulama olanağı bulmuştur.

a) Genetiğin bitki ve hayvan ıslahında uygulanmasıyla gerek kültür bitkilerinde ve gerekse hayvanlarda verim ve kalite önemli derecede artırılmıştır. Özellikle mısır ve çeltik gibi bitkilerin verimi artmış, çok sayıda çekirdeksiz ve bol verimli meyve elde edilmiştir. Evcil hayvanların ıslah edilmesiyle gerek et gerekse süt veriminde hızlı bir artış sağlanmıştır. Ayrıca, günümüzde, bitkilerde, türler arası gen nakli yoluyla hastalıklara, zararlı böceklere ve çeşitli çevresel streslere karşı dirençli ırklar (**transgenik genik ırklar**) geliştirilmiştir.

b) Diğer taraftan, genetiğin tıpta kullanılmasıyla, insanlarda görülen birçok hastalığın ve anormalliğin genetiksel temelleri ortaya konmuştur. Kalıtsal temeli ortaya konulan bazı hastalık ve anormallik örnekleri arasında hemofili, şeker hastalığı, bazı körlük ve sağırlık çeşitleri, birçok hemoglobin anormallikleri ve Rh uyuşmazlıkları sayılabilir. Bunların kalıtım esaslarının bilinmesi, onların gelecek nesillerde ortaya çıkmaması için önceden önlem almaya olanak verdiği için büyük önem taşır. Özellikle bu konuyla uğraşan **genetik danışmanlık kurumu** ya da **genetik danışmanlar** soyağacı incelemeleri ve karyotip analizleriyle çiftlerin sahip olacağı çocuklar arasında hangi anormalliklerin hangi oranlarda ortaya çıkabileceğini önceden hesaplayabilmektedirler.

c) Genetiğin, insanlarla ilgili bir diğer uygulama alanı da tartışmalı olayların çözümlenmesidir. Özellikle mahkemeye yansıyan gayrimeşru çocukların gerçek babasının saptanması ve hastanelerin doğum servislerinde karıştırılan bebeklerin gerçek ebeveynlerinin belirlenmesinde kan grubu testlerinin büyük yardımı olmaktadır. Ayrıca, yine babalık testinde, kriminolojik olaylarda katil ya da hırsızların kesin teşhisinde DNA testi çok yararlı sonuçlar vermektedir.

d) Son yıllarda genetiğin, özellikle moleküler genetiğin, en yeni uygulama alanı **genetik mühendislik**te görülmektedir. İnsanlık için büyük olanaklar müjdeleyen genetik mühendislik sayesinde bazı hastalıkların giderilmesi için gerekli olan ve kimyasal sentezleri çok pahalıya mal olan **insülin** gibi bazı hormonlar, bakteri hücrelerine çok ucuz olarak ve bol miktarlarda sentezlettirilmektedir. Yakın gelecekte ise, insanlarda bazı hastalıklara neden olan arızalı genlerin sağlam genlerle değiştirilebileceğine **(gen terapisi)** kesin gözüyle bakılmaktadır.

e) Genetik mühendislik sayesinde çevre kirliliği ile de etkin bir mücadelenin yapılabileceği gerçeği, daha bugünden yapılan bazı başarılı çalışmalarla gösterilmiştir. Büyük bir olasılıkla, yirmi birinci yüzyıl genetik mühendisliğinin büyük başarılarına tanık olacaktır.

BİRİNCİ BÖLÜMLE İLGİLİ SORULAR

1.1. Aşağıdaki terimleri tanımlayınız?

Kalıtım	Genetik danışmanlık
Varyasyon	Gen terapisi
Gemmule	Genetik mühendislik
Pangenezis teorisi	İnsan Genom Projesi

1.2. Darwin'in pangenezis teorisi ile Galton'un kalıtım teorisinin benzer ve farklı yönlerinin neler olduğunu açıklayınız.

1.3. Mendel'in bezelyelerle yaptığı çaprazlama denemeleri sonucunda ortaya koyduğu kalıtım yasalarının, o dönemin diğer bilim adamlarınca anlaşılamamasının sebepleri ne olabilir?

1.4. Genetikle ilgili araştırmalarda, *drosophila*, fareye ve fare de bir file niçin tercih edilir?

1.5. İnsan kalıtımı ile ilgili araştırmalarda, kontrolü çaprazlama değil de pedigri (soyağacı) analizi yönteminin kullanılmasının gerekçeleri nelerdir?

1.6. Kalıtım çalışmalarında yalnızca eşeyli çoğalma gösteren organizmaların kullanılması fakat eşeysiz çoğalan organizmaların kullanılmamasının nedenleri nedir?

1.7. Geçmişte ve günümüzde genetik bilimi hangi konularda uygulama alanları bulmuştur?

2. BÖLÜM

MENDEL VE KALITIM İLKELERİ

Modern bilim tarihinin en ilham verici olaylarından biri Gregor Mendel'in öyküsüdür. Bugünkü Çek Cumhuriyeti'nin Brno **(Brün)** şehrinde bir manastırda papaz olarak yaşayan Mendel, aynı zamanda yerel bir okulda hem fen bilimleri okutuyor hem de biyolojik denemeler yapıyordu. En önemli denemelerini, manastırın bahçesindeki bir köşede, 1856 – 1863 yılları arasında bezelye bitkilerini çaprazlayarak gerçekleştirmiştir. Çalışmalarının sonuçlarını 1866 yılında yayımlamış fakat o dönemde hiç kimse Mendel'in çalışmalarının önemini yeterince kavrayamamıştır. Daha sonra etkin bilimsel çalışmalarını bırakan Mendel, ölümünden kısa bir süre önce genç arkadaşlarından birine **"bilimsel çalışmalarının şimdilik yalnızca kendisini memnun ettiğini, ancak bu çalışmalarının kısa bir süre sonra bütün dünya tarafından takdir edileceğini ümit ettiğini"** söylemiştir. Gerçekten, Mendel'in ölümünden (1884) 16 yıl sonra, Avrupa'nın farklı ülkelerinde ve birbirlerinden bağımsız olarak çalışan H. de Vries, C. Correns ve E. Von Tschermak'ın Mendel'inkine benzeyen deney sonuçlarını yayımlamalarıyla bu tahmin gerçekleşmiş ve dikkatler yeniden onun çalışmaları üzerine çevrilmiştir.

Mendel'in makalesi kalıtsal elementlerin bir nesilden diğerine aktarılmasını idare eden istatistiksel kuralları ilk kez ortaya koyması nedeniyle çok önemlidir.

Mendel, çaprazlama denemeleri için elverişli bazı özelliklere sahip bezelye bitkisini kullanmıştır. Bu özelliklerin bazıları; bu bitkilerin **(1) birbirinden kolaylıkla ayrılabilen alternatif** (**birbirine zıt) özellikler taşımaları, (2) doğal olarak kendi kendilerini dölleyebilmeleri ve bu nedenle saf ırklar (arı döl) olarak elde edilebilmeleri, (3) kontrollü çaprazlama için oldukça uygun özelliklere sahip olmaları**dır.

Mendel denemelerini, bitki **hidridizasyonu** (melezlenmesi) olarak planlamış olduğu için, çaprazlamanın başlangıcında **saf ırk** bezelyelerin kullanılmasının önemli olduğunu düşünmekteydi. Saf ırk **(ya da arı döl)**'tan kastedilen, kendi kendisini dölleyen ve yalnızca kendisi gibi yavru meydana getiren bitkidir. Mendel saf ırk bezelye varyetelerini tohumculardan satın almış, denemelerine başlamadan önce bu tohumlardan elde ettiği bitkileri iki yıl boyunca kendileştirerek gerçekten saf olup olmadıklarını kontrol etmiştir.

2.1. Monohibrid Çaprazlama

Mendel'in yaklaşımı ile dönemin diğer bitki hidridizasyonu denemecileri arasındaki en önemli fark, onun tohum kabuğunun rengi ya da tohum kabuğunun şekli gibi, yalnızca bir özellik bakımından zıtlık gösteren saf ırk varyeteleri çaprazlamasıdır.

Böylece, analizlerini tek bir özellik farklılığı ile sınırlayarak, birçok özelliğin katılımını bir arada incelemeye kalkışan araştırmacıların karşılaştıkları güçlüklerin üstesinden gelmeyi başarmıştır. Ayrıca, denemelerinden elde ettiği sonuçları istatistiksel olarak da analiz etmiştir.

Mendel, kendi ifadesiyle, hibrid yavrular arasında ortaya çıkan farklı formların sayısını belirlemek ve onların sayısal ilişkilerini araştırmak istemiştir. Bir ya da daha fazla özellik bakımından farklı olan saf iki ebeveyn arasında yapılan çaprazlama sonucu meydana gelen yavrular **hibrid** (melez) olarak isimlendirilmektedir. Mendel **Tablo 2 – 1**'de gösterilmiş olan yedi ayrı özellikten herhangi birisi için **saf ırk** iki bezelye varyetesini **(Ebeveyn nesli; P dölü)** çaprazlamış ve meydana gelen $\mathbf{F_1}$ (birinci yavru nesli)'in görünüşlerini analiz etmiştir. Bu F_1 yavruları, yalnızca bir özellik bakımından farklılık gösteren ebeveynlerin çaprazlanmasıyla meydana geldikleri için **monohibrid** olarak isimlendirilir. F_1 monohidritleri, daha sonra kendileştirilmek suretiyle $\mathbf{F_2}$ **nesli**, yani ikinci yavru döl elde edilmiş ve bunlar da istatistiksel analize tabi tutulmuştur

Tablo 2 –1: *Mendel'in bezelyenin yedi farklı özelliği üzerine yaptığı denemelerin sonuçları*

Ebeveynler	I. Nesil	II. Nesil	Oran
1. Yuvarlak X Buruşuk tohumlu	Yuvarlak	5474 Yuv, 1850 Bur.	2,96:1
2. Sarı X Yeşil çenekli	Sarı	6022 Sarı, 2001 Yeşil	3,01:1
3. Gri X Beyaz tohum	Gri	705 Gri, 224 Beyaz	3,15:1
4. Sert X Yumuşak tohum kabuğu	Sert	882 Sert, 299 Yumuş.	2,95:1
5. Yeşil X Sarı tohum kabuğu	Yeşil	428 Yeşil, 152 Sarı	2,82:1
6. Aksial X Teriminal çiçek	Aksial	651 Aksial,270 Term.	3,14:1
7. Uzun X Kısa gövde	Uzun	787 Uzun, 277 Kısa	2,84:1

Bu tablonun incelenmesiyle çıkarılabilecek sonuçlar şunlardır:

a) Saf ırk iki varyetenin çaprazlanmasıyla medyana gelen F_1 bireylerinin hepsi, ebeveynlerden yalnızca birinin özelliklerini göstermektedir. Örneğin yuvarlak tohumlu bezelye ile buruşuk tohumlu bezelyenin çaprazlanması sonucu meydana gelen F_1 bitkilerinin hepsinin tohumları yuvarlaktır. Bu durum, yedi ayrı özelliğin her birisi için geçerlidir. Mendel F_1'de görülen ebeveyn karakterini **dominant,** F_1'de saklı kalıp F_2 neslinde ortaya çıkan ebeveyn karakterini ise **resesif** olarak isimlendirmiştir.

b) F_1 neslinden farklı olarak F_2'de hem dominant hem de resesif özellikler ortaya çıkmaktadır; ancak yedi denemenin hemen hepsinde dominant özelliğe sahip bitkilerin sayısının resesif özelliğe sahip bitkilerin sayısının yaklaşık 3 (üç) katı kadar olduğu görülmektedir. Yani her iki karakter F_2 neslinde **3:1 oranında** ortaya çıkmaktadır. Orijinal dominant ve resesif özelliklerin F_2'de yeniden ortaya çıkması, kalıtımın harmanlama teorisinin **(Pangenezis teorisi)** yanlış olduğunu açıkça göstermektedir. Mendel buna dayanarak, kalıtım faktörlerinin yavrularda birbirlerine karışmadığını, tam tersine onların bir nesilden diğerine kendi kimliklerini koruyarak aktarıldığını ileri sürmüştür.

2.1.1. Monohibrid Çaprazlama Sonuçlarının Yorumlanması (Temel Kalıtım Modeli)

Mendel, buraya kadar anlatılan çalışmalarının sonuçlarını, **"Her alternatif/ zıt karakter çifti, bir çift kalıtsal faktör tarafından belirlenir."** şeklinde yorumlamıştır. Giriş bölümünde belirtildiği gibi, Mendel'in varlığını kabul ettiği kalıtsal faktörler, 1903 yılında Johansen tarafından **gen** olarak isimlendirilmiştir. Bir karakterin alternatif/ zıt formlarını kontrol eden genlere **allelik genler** ya da daha basit olarak **alleller** adı verilir. Modern terminolojide, kalıtımın temel birimine gen adı verilir ve gen alternatif **allelik formlar** halinde bulunur.

Bir genin allelik formları, aynı harfin büyük ve küçük şekilleri ile (**A** ve **a** gibi) gösterilir. Bu durumda büyük harf dominant özelliği **(dominant alleli)** ve küçük harf ise resesif özelliği **(resesif alleli)** temsil eder. Öte yandan, saf ırk ebeveynlerin gen yapısı ya da **genotipi,** eğer dominant özellik gösteriyorsa **"AA**", resesif özellik gösteriyorsa **"aa"** şeklinde gösterilir. Aynı genotipi ifade eden allel genler birbirine benzediği için bu bireyler saf ırk ya da **homozigot** olarak ifade edilirler.

Mendel'in kalıtım modelinin diğer bir önemli özelliği, üreme sırasında her gamette allel çiftinin yalnızca bir üyesinin, yani bir allelin bulunmasıdır. Bu nedenle F_1 monohidridi "Aa" genotipindedir ve o dominant ebeveynin **A allelini** taşıyan gameti ile resesif ebeveynin **a allelini** taşıyan gametinin birleşmesi sonucu oluşmuştur. Bunlar, bir genin zıt allellerini taşıdıkları için genotip olarak **heterozigot**turlar. **Aa** heterozigotları **(hibridleri)** dominant ebeveynin fenotipini gösterir. **Fenotip,** belirli bir genotipe sahip bireyin genel görünüşüdür. Demek ki tek bir dominant allelin varlığı, resesif allelin varlığını tamamen maskelemeye (örtmeye) yetmektedir. Böylece, gerek AA homozigotları gerek Aa heterozigotları, farklı genotiplere sahip olmakla beraber, aynı dominant fenotipi meydana getireceklerdir.

Mendel'in bu kalıtım modelinin üç önemli özelliği vardır: **(1)** Bir özelliğin her formu, bir genin allel olarak isimlendirilen spesifik bir üyesi tarafından kontrol edilir, **(2)** Her birey, belirli bir özellik için genin iki allelini taşır, **(3)** Bir bireyde, her gen çiftinin yalnızca bir üyesi, bir gamet olarak gelecek nesillere transfer edilir.

Bu üç özelliği kapsayan tipik bir monohibrid kalıtım modeli şu şekilde kurur:

Ebevyn nesli (P)'nin,

Fenotipleri: Dominant (Uzun gövde) X Resesif (Kısa gövde)

Genotipleri : A A a a

Gametleri : A a

F_1 Nesli, Dominant

Fenotipi : (Uzun gövde)

Genotipi : A a

Yukarıda belirtilen Mendel'in kalıtım modelinin özelliklerinden üçüncüsü, aynı zamanda, **Mendel'in genetik ayrışım ilkesi** ya da **Mendel'in Birinci Yasası** olarak bilinir. Mendel'in genetik ayrışım ilkesine göre**, gamet oluşumu sırasında, allel çiftlerinin her üyesi birbirinden tamamen ayrılır ve her gamet bu üyelerden yalnızca bir tanesini alır.**

2.1.2. Genetik Ayrışım İlkesi ve Hibridlerin Kendilenmesi

Mendel'in I. Yasasına göre, bir F_1 heterozigotunun (monohibridinin) meydana getireceği iki çeşit gametin her biri, allel çiftlerinden her birisini eşit olasılıkla alacaktır. Dolayısıyla yukarıdaki **Aa monohibridi**nin kendileşmesi sırasında aşağıdaki gametler oluşacaktır:

Monohibrid

Çaprazlama:

(F_1 X F_1) : A a X Aa

Gametleri: 1/2 A, 1/2 a 1/2 A, 1/2 a

Döllenme sırasında, bu gamet tiplerinden her birinin diğerleriyle tamamen şansa bağlı olarak birleşmesi sonucu **F_2 nesli** oluşur. F_2 neslinin oluşumunu, aşağıda görüldüğü gibi, **Punnet karesi** yöntemiyle kolayca göstermek mümkündür. Bunun için, dişinin gametleri karenin bir tarafına ve erkeğin gametleri de diğer tarafına yazılarak birbirleriyle kombine edilir.

		Dişinin Gametleri	
		1/2 (A)	1/2 (a)
Erkeğin gametleri	1/2 (A)	$\frac{1}{4}$ A A	$\frac{1}{4}$ A a
	1/2 (a)	$\frac{1}{4}$ A a	$\frac{1}{4}$ a a

Görüldüğü gibi monohibrid kalıtımda **F_2** neslinin genotipik ayrışım oranı 1/4 AA : 2/4 Aa : 1/4 aa veya kısaca **1 : 2 : 1;** fenotipik ayrışım oranı ise 3 dominant : 1 resesif, kısaca **3 : 1** şeklindedir.

2.1.3. Geri Çaprazlama ve Heterozigotların Araştırılması

Eğer resesif özellikli F_2 bitkileri kendileştirilirse, meydana gelen F_3 yavrularının hepsinin resesif fenotipli olduğu görülür. Buna karşılık, dominant fenotipli F_2 bitkileri kendileştirildiği zaman, F_3 yavrularının bazen hepsinin dominant fenotipli, bazen bir kısmının dominant ve bir kısmının da resesif fenotipli olduğu görülür. Bu sonuç dominant fenotipli F_2 yavrularının farklı iki genotipe sahip olduğunu yani onların bir kısmının homozigot ve bir kısmının da heterozigot olduğunu gösterir. F_2'deki dominant fenotipli bireylerin homozigot mu yoksa heterozigot mu olduğunu anlamak için, bunların ilgilenilen özellik bakımından homozigot resesif ebeveyn ile ya da aynı genotipe sahip bir başka bireyle çaprazlanmasına **geri çaprazlama** ya da **test çaprazlaması** adı verilir. Bu çaprazlama sonucunda **½ : ½** veya kısaca **"1 : 1"** oranında dominant ve resesif fenotipli yavrular meydana gelirse, "araştırılan genotip heterozigot dominanttır", eğer yavruların hepsi dominant fenotipli olursa, "araştırılan genotip homozigot dominanttır" denilir.

Geri çaprazlama, bitki ve hayvan ıslahında, seçilen damızlığın genotipinin öğrenilmesi bakımından büyük önem taşımaktadır. Bu durumu, aşağıdaki örnek problem çarpıcı bir şekilde göstermektedir.

Örnek Problem 2 – 1: Sığırlarda boynuzsuz olma özelliği **(H)**, boynuzlu olma özelliği **(h)** üzerine dominanttır. Bir yetiştirici saf ırk boynuzsuz bir sürü kurmak istemektedir ve bu amaçla boynuzsuz bir boğa satın almıştır. Boğanın boynuzluluk genini taşıyıp taşımadığını anlamak için onu boynuzlu bir inekle çiftleştirmiştir; çiftleştirme sonucunda meydana gelen yavru bir süre sonra boynuz geliştirmiştir. Buna göre;

a) Boğanın genotipi nedir?

b) Bu çiftleştirmelerden yüzde kaç oranında boynuzsuz yavru beklenir?

c) Eğer boğa yalnızca resesif geni taşıdığı bilinen boynuzsuz bir inekle çiftleştirilirse, boynuzsuz buzağılar hangi oranlarda beklenir?

Çözüm 2 – 1: Boynuzluluk özelliğinin resesif olması nedeniyle onun tek bir genotip şekli vardır ve bu da **hh**'dir. Boynuzsuzluk karakteri ise dominant olduğu için iki tip genotipe sahip olması söz konusudur; Bunlar, **HH** (homozigot) veya **Hh** (heterozigot) genotiplerdir.

Bütün genetik problemlerinin çözümünde olduğu gibi, bilinenlerden (ya da verilenlerden) yararlanarak bilinmeyenler (ya da sorulanlar) bulunabilir. Boğa boynuzsuz olduğuna göre genotipi H – olmalıdır. İnek ve buzağı boynuzlu olduğuna göre, her ikisinin de genotipi hh olmalıdır.

Çaprazlama modeli kurulup verilenler üzerinde gösterilirse,

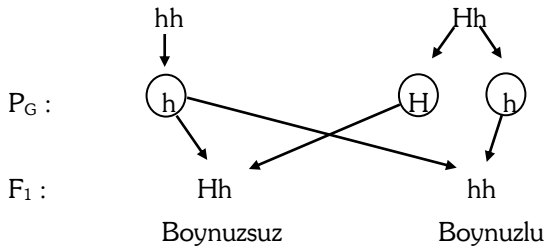
a) P : ♀ Boynuzlu X ♂ Boynuzsuz

hh H –

F_1 : Boynuzlu (hh)

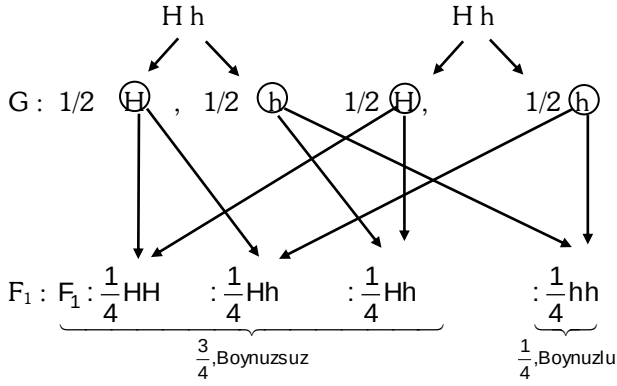
tablosu elde edilir. Boynuzlu buzağı sahip olduğu hh allellerinden bir tanesini annesinden, diğerini de babasından olmak zorunda olduğuna göre, boğanın genotipi Hh (heterozigot) almalıdır.

b) P : ♀ Boynuzlu X ♂ Boynuzsuz



Görüldüğü gibi bu çaprazlamada iki farklı fenotipte yavru meydana gelmektedir. Bunların birisi boynuzsuz, diğeri boynuzludur. Dolayısıyla beklenen boynuzsuzluk oranı % 50'dir.

c) P : ♀ Heterozigot X ♂ Heterozigot



Meydana gelen buzağıların $\frac{3}{4}$'ü (%75) boynuzsuz ve $\frac{1}{4}$'ü (%25) boynuzlu olmaktadır. Dolayısıyla, boynuzsuz buzağı oranının % 75 olması beklenir.

2.1.4 Pedigri (Soyağacı) Analizi

Her ne kadar bezelye, mısır, *drosophila* ve fare gibi organizmalar kontrollü çaprazlama yöntemiyle genetik çalışmalarda kullanılabilmekteyse de, diğer bazı türler ya kontrollü çaprazlama için uygun değildirler ya da bu organizmalara kontrollü çaprazlamanın uygulanması pratik değildir. Örneğin, insanlara kontrollü çaprazlanma etik olarak uygulanmaz. O nedenle, insanlarla ilgili genetik araştırmalarda daha çok **pedigri analizi yöntemi** kullanılmaktadır. Pedigri bir diyagram olup üzerinde birbirleriyle akrabalık ilişkisi olan bireylerin fenotipleri belirtilir. Bir pedigride anne, baba, çocuklar, halalar, tey-

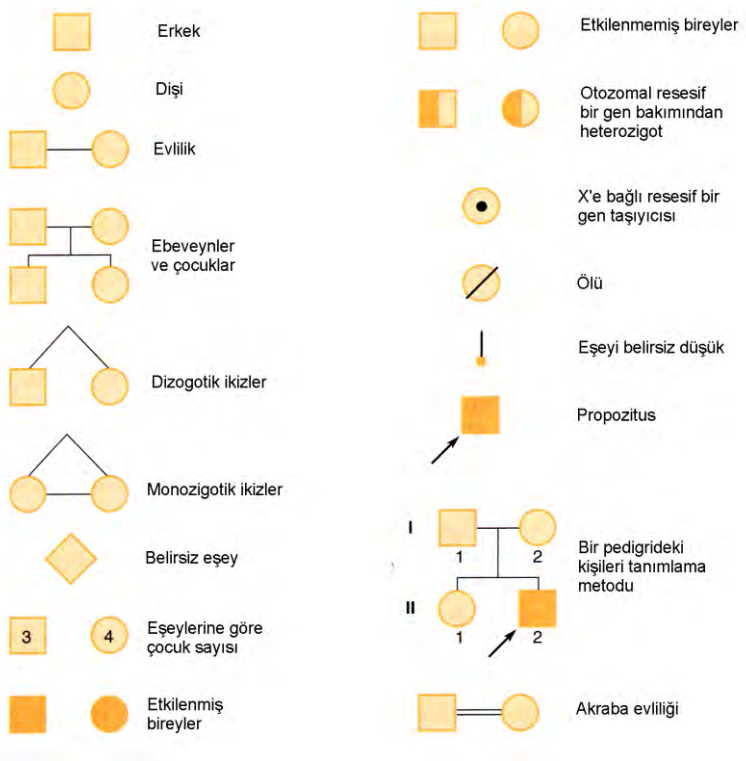
zeler, amcalar, dayılar, kuzenler, büyük anne ve babalar ile torunlar yer alır. Bu bireylerden, herhangi birinin ilgilenilen özelliği, ileriye ve geriye doğru birçok nesil boyunca izlenir ve onun kalıtım modeli hakkında bir fikir edinilir. Pedigriye ne kadar çok birey (akraba) dahil edilirse, ilgilenilen özelliğin kalıtımı hakkında o kadar doğru bilgiler elde edilir. Pedigri analizinin çağdaş uygulama alanı **genetik danışmanlıktır.** Bir **pedigri** ya da **aile ağacı**nda yer alacak bireyler standart semboller ile gösterilir **(Şekil 2 –1).**

Bir aile ağacında, herhangi bir özelliği fenotipinde gösteren birey **"etkilenmiş"** diye ifade edilir. Etkilenmiş birey erkek ise **"propositus"**, dişiyse **"proposita"** adını alır. Etkilenmiş birey, dominant ya da resesif özellikli olabilir. Eğer dominant ise, onu kontrol eden gen ebeveynlerin birinden ya da her ikisinden gelmiş olabilir. Söz konusu gen yalnızca bir ebeveyninden gelmişse, etkilenmiş birey heterozigot olur; eğer her iki ebeveynden gelmişse, o zaman etkilenmiş yavru birey homozigottur. Bu çeşit bir kalıtımda iki nokta önemlidir: **(1)** etkilenmiş bütün bireylerin, en azından ebeveynlerinden bir tanesi etkilenmiştir, **(2)** etkilenmiş iki ebeveynin yalnızca etkilenmiş yavruları olur.

Öte yandan, etkilenmiş bireyin özelliği resesif bir gen tarafından meydana getiriliyorsa, etkilenmiş ebeveynlerin bütün çocukları etkilenmiş olacağı gibi, etkilenmemiş ebeveynlerin hem etkilenmemiş hem de etkilenmiş çocukları olabilir. Son söylenilen durum, ebeveynlerin heterozigot olduğunu ifade eder.

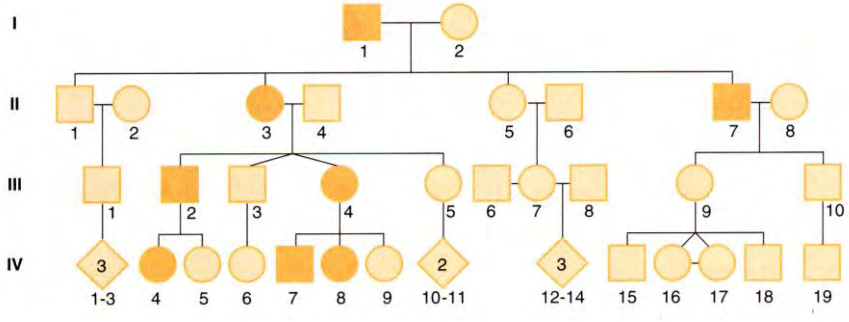
Pedigri kartlarında kullanılan sembollerin büyük bir çoğunluğu **Şekil 2–2**'deki dört generasyonluk hipotetik aile ağacında görülmektedir. Bu pedigrideki etkilenmiş yedi çocuğun hepsinin, ebeveynlerinin en azından bir tanesi etkilenmiştir. Buna karşılık etkilenmemiş çiftlerin **(ki bunlar II -1, II – 5, III –1, III –3, III –5, III –7, III –9 ve III – 10'dur)** yalnızca etkilenmemiş çocukları vardır.

Özellikle insanlarınki başta olmak üzere, pek çok pedigri nispeten az sayıda bireyi kapsar. Bu nedenle, bir nesilde meydana gelen az sayıdaki yavru birey, gözlenen fenotipik oran, beklenen sonuçları yeterince temsil etmesi açısından yetersiz kalabilir. Ancak, eğer aynı özellik için çok sayıda



Şekil 2 – 1 : Pedigri kartlarında kullanılan standart semboller.

farklı pedigri incelenirse ve elde edilen veriler bir havuzda toplanırsa, ilgilenilen özellik için bir kalıtım modeli ortaya konabilir.

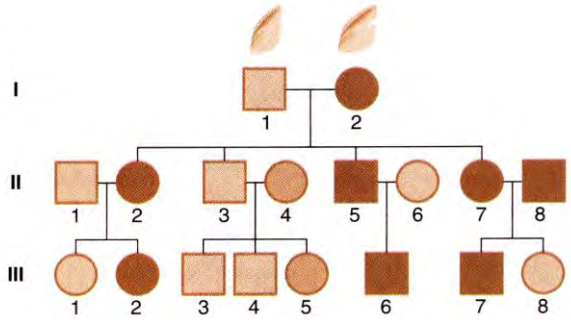


Şekil: 2 –2 : *Hipotetik bir pedigri örneği. Romen rakamları birbirini izleyen nesilleri, arabik rakamlar ise her nesildeki birey sayısını göstermektedir.*

Örnek Problem 2–2: İskoç sığırlarında, kulağın üst kenarındaki bir çentik kalıtsal olarak dölden döle geçen bir özelliktir. Aşağıdaki pedigride, koyu renkli semboller çentik kulaklı, açık renkli semboller ise normal kulaklı sığırları göstermektedir.

a)Çentik kulak alleli, normal kulak alleline dominant mı yoksa resesif midir?

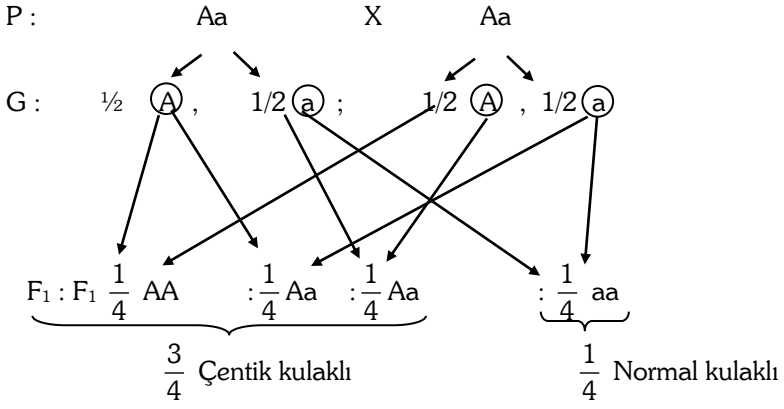
b)III –2 ve III –6 bireylerinin çiftleştirilmesiyle meydana gelecek yavruların çentikli kulağa sahip olma olasılığı nedir?



Çözüm – 2 – 2:

(a) Çentik kulaklı olan II –7 ve II –8 nolu ebeveynlerin normal kulaklı yavrularının (III –8) olması, normal kulak şeklinin çekinik (resesif), çentik kulak şeklinin ise baskın (dominant) olduğunu gösterir. Dolayısıyla, ebeveynler heterozigot olmalıdır.

(b) III – 2 ve III –6 nolu bireylerin her ikisi de birer resesif ebeveyne sahiptir; bu nedenle, bu yavruların her ikisi de heterozigottur. Çentik kulak alleli "**A**", normal kulak alleli **"a"** ile gösterilirse,



çaprazlamasından da görüldüğü gibi, çentik kulaklı yavruların oranı 3/4 **(% 75)**'tür.

2.2. Dihibrid Çaprazlama

Mendel, denemeleri sırasında yalnızca bir tek özelliğin kalıtımını değil, aynı zamanda farklı iki özelliğin birlikte kalıtımını da incelemiştir. Örneğin, çaprazlamalarının birinde, hem **tohumun şeklinin** (yuvarlak ya da buruşuk) hem de **kotiledonların renginin (**sarı ya da yeşil**)** kalıtımını birlikte ele almıştır. Bunu yapmaktaki amacı, bir özelliğin kalıtımının diğer özelliğinin kalıtımını engelleyip engellemediğini ortaya koymaktı.

Mendel, yaptığı monohibrid çaprazlama denemeleri sırasında, tohum şeklinin yuvarlak olmasının buruşuk olmasına ve kotiledon renginin sarı olmasının yeşil olmasına dominant olduğunu önceden saptamıştır **(Tablo 2 – 1)**. Bu iki özelliğin birlikte kalıtımını incelemek için saf ırk yuvarlak tohumlu - sarı kotiledonlu bezelye ile buruşuk tohumlu yeşil kotiledonlu bezelye bitkilerini çaprazlamıştır. Eğer yuvarlak tohum alleli **A**, buruşuk tohum alleli **a** harfi ile ve sarı kalitedon alleli **B,** yeşil kotiledon alleli **b** harfi ile gösterilirse; saf ırk yuvarlak – sarı fenotipli bitkiler ile buruşuk – yeşil fenotipli bitkilerin çaprazlanması **AABB x aabb** şeklinde olacaktır. Mendel'in daha önce belirtilen genetik ayrışım ilkesine göre, her gamet allel çiftlerinin yalnızca birer üyesini alacaktır; yani gamet oluşumu sırasında her gamet ebeveynin sahip olduğu bir genin iki allelinden yalnızca bir tanesini alacaktır. Dolayısıyla, dominant özellikleri taşıyan ebeveynin oluşturacağı gamet **AB**, resesif ebeveynin oluşturacağı gamet de **ab** şeklinde olacaktır. Buna göre söz konusu çaprazlama,

Ebeveynler (P)'in,

Fenotipleri : Yuvarlak – Sarı x Buruşuk – yeşil

Genotipleri : AABB aabb

Gametleri : AB ab

F_1 nesli: AaBb

(Yuvarlak – Sarı)

Bu çaprazlama sonucu elde edilen F_1 bireyleri, her iki gen çifti (A ve B) bakımından **heterozigot** olduğu için bir **"dihibrid"**dir. Mendel bu F_1 dihibridlerinin kendileşmesine olanak vererek denemesini devam ettirmiştir yani **Aa Bb x Aa Bb** çaprazlamasını yapmıştır.

Mendel F_1 dihibridlerini kendileştirdiği zaman, **F_2'de** 556 tohum elde etmiştir. Bunların **315** tanesi yuvarlak – sarı, **108** tanesi yuvarlak – yeşil, **101** tanesi buruşuk – sarı ve **32** tanesi de buruşuk – yeşildir. Bu sayısal değerlerin her biri, en küçük değer olan 32'ye bölündüğü zaman **9 : 3 : 3 : 1** oranı elde edilir.

Bu oranın nasıl oluştuğunu anlamak için Mendel önce her özelliği monohibridmiş gibi ayrı ayrı çaprazlamıştır. Aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi, her çaprazlamanın F2 fenotipik açılım oranların 3 : 1 şeklinde elde etmiştir.

F_1 : Yuvarlak x Yuvarlak

Aa Aa

F_{1G} : 1/2 Ⓐ, 1/2 ⓐ; 1/2 Ⓐ, 1/2 ⓐ

F_2 : ¼ AA +2/4 Aa + ¼ aa

($\frac{3}{4}$ yuvarlak + $\frac{1}{4}$ buruşuk)

F_1 : Sarı x Sarı

Bb Bb

F_{1G} : 1/2 Ⓑ, 1/2 ⓑ ;1/2 Ⓑ, 1/2 ⓑ

¼ BB +2/4 Bb + ¼ bb

($\frac{3}{4}$ sarı + $\frac{1}{4}$ yeşil)

Tohum şekli ve kotiledon rengi için ayrı ayrı elde edilen bu iki sonucun tek bir dihibridin kendilenmesine ait olduğu düşünülürse, **her gen çiftinin (A ve B) birbirinden bağımsız olarak işlediği** görülür. Bunun anlamı, bir bitkinin yuvarlak ya da buruşuk olma şansı ile onun sarı ya da yeşil olma şansının birbirini etkilemediğidir. En temel istatistik kural, "iki bağımsız olayın birlikte olma olasılığının bu iki olayın ayrı ayrı olma olasılıkları çarpımı olduğunu söylediğine göre, bu çaprazlamada da, birbirlerinden bağımsız olarak kalıtılan tohum şekli ve kotiledon rengi gibi **iki ayrı özelliğin birlikte kalıtılma olasılığının, bu iki özelliğin ayrı ayrı kalıtılma olasılıklarının çarpımına eşit olması** gerekir. Bu nedenle, bir tohum $\frac{3}{4}$ olasılıkla yuvarlak ve $\frac{3}{4}$ olasılıkla da sarı oluyorsa, onun aynı anda hem yuvarlak hem de sarı olma olasılığı $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{9}{16}$'dır. Bu durum bütün kombinasyonlar için düşünüldüğünde,

$$\left(\frac{3}{4}\text{ yuvarlak} + \frac{1}{4}\text{ buruşuk}\right)\left(\frac{3}{4}\text{ sarı} + \frac{1}{4}\text{ yeşil}\right) = \frac{9}{16}\text{ yuvarlak – sarı}$$

$$= \frac{3}{16}\text{ yuvarlak – yeşil}$$

$$= \frac{3}{16}\text{ buruşuk – sarı}$$

$$= \frac{1}{16}\text{ buruşuk – yeşil}$$

açılımı elde edilir.

F_2 için hesaplanan bu oranların her biri, deney esnasında gözlenen toplam birey sayısı ile çarpıldığı zaman F_2 için beklenen (gerçek) değerleri şu şekilde elde edilir:

	Beklenen	(Gözlenen)
9/16 x 556 =	313	(315)
3/16 x 556 =	104	(108)
3/16 x 556 =	104	(101)
1/16 x 556 =	35	(32)

2.2.1.Bağımsız Açılım İlkesi ve F_2'nin Genotipik Oranlarının Hesaplanması

Yukarıdakine benzer sonuçları çok sayıdaki dihibrid çaprazlamadan elde eden Mendel, **allel olmayan genlerin gametlere birbirlerinden bağımsız olarak gittiğini ve mümkün olan bütün gamet tiplerinin aynı oranda meydana geldiğini** ifade etmiş ve buna **bağımsız açılım ilkesi** adını vermiştir. Bu ilke, **Mendel'in ikinci yasası** olarak da bilinir.

Mendel'in **AaBb** dihibridinin kendilenmesi denemesine yeniden dönülürse, bu çaprazlamada oluşacak gametler ve bu gametlerin eşit olasılıkla birleşmesi sonucu meydana gelecek **zigotik kombinasyonlar** ortaya konabilir. Ancak, buna geçmeden önce bir monohibridin 2 çeşit, bir dihibridin 2x2 = 4 çeşit gamet; hatta hibridlik derecesi **n** olan bir bireyin ise $\mathbf{2^n}$ çeşit gamet vereceğini belirtmekte yarar vardır.

Dihibrid Çaprazlama

(F_1 x F_1) : Aa Bb X Aa Bb

Gametler :

¼ (AB)		1/4 (AB)
¼ (Ab)		¼ (Ab)
¼ (aB)		1/4 (aB)
1/4 (ab)		¼ (ab)

Oluşan bu gametler Punnet karesine yerleştirilip birbirleriyle çaprazlanınca F_2'nin olası zigotik kombinasyonları ortaya çıkacaktır. Söz konusu olan punnet karesi dikkatle incelendiğinde, 16 zigotik kombinasyonun meydana geldiği ve benzer genotipe sahip olanlar bir araya toplandığında genotipikoranın

1. Ebeveynin Gametleri

2. Ebeveynin Gametleri	$\frac{1}{4}$ AB	$\frac{1}{4}$ Ab	$\frac{1}{4}$ aB	$\frac{1}{4}$ ab
$\frac{1}{4}$ AB	$\frac{1}{16}$ AABB	$\frac{1}{16}$ AABb	$\frac{1}{16}$ AaBB	$\frac{1}{16}$ AaBb
$\frac{1}{4}$ Ab	$\frac{1}{16}$ AABb	$\frac{1}{16}$ AAbb	$\frac{1}{16}$ AaBb	$\frac{1}{16}$ Aabb
$\frac{1}{4}$ aB	$\frac{1}{16}$ AaBB	$\frac{1}{16}$ AaBb	$\frac{1}{16}$ aaBB	$\frac{1}{16}$ aaBb
$\frac{1}{4}$ ab	$\frac{1}{16}$ AaBb	$\frac{1}{16}$ Aabb	$\frac{1}{16}$ aaBb	$\frac{1}{16}$ aabb

$\frac{1}{16}$ AABB + $\frac{2}{16}$ AABb + $\frac{1}{16}$ AAbb + $\frac{2}{16}$ AaBB + $\frac{4}{16}$ AaBb + $\frac{2}{16}$ Aabb + $\frac{1}{16}$ + aaBB + $\frac{2}{16}$ aaBb + $\frac{1}{16}$ aabb olduğu görülür.

Meydana gelen bu **9 farklı** genotipin **4 farklı** fenotipik grup meydana getirdiği de aşağıdaki tabloda net bir şekilde görülmektedir. Tabloda görüldüğü gibi, bir dihibridin F_2 neslindeki fenotipik açılım oranı **9A – B - : 3A – bb :**

3 aaB - : 1aa bb şeklinde özetlenebilir ve bunun anlamı 9 yuvarlak sarı : 3 yuvarlak – yeşil : 3 buruşuk – sarı : 1 buruşuk - yeşildir.

Bu fenotipik grupların $\frac{9}{16}$'sını oluşturan yuvarlak – sarı bireyler ile $\frac{1}{16}$'sını oluşturan buruşuk – yeşil bireyler, ebeveyn karakterlerini göstermektedir. Dolayısıyla bunlar **atasal karakterlerdir**. $\frac{3}{16}$ oranındaki yuvarlak – yeşil ve $\frac{3}{16}$ oranındaki buruşuk - sarı bireyler ise **yeni kombinasyonlardır.**

Genotip	Genotipik Oranlar	Fenotip	Fenotipik Oranlar
AABB	$\frac{1}{16}$	Yuvarlak – Sarı	$\frac{9}{16}$
AABb	$\frac{2}{16}$		
AaBB	$\frac{2}{16}$		
AaBb	$\frac{4}{16}$		
AAbb	$\frac{1}{16}$	Yuvarlak – yeşil	$\frac{3}{16}$
Aabb	$\frac{2}{16}$		
aaBB	$\frac{1}{16}$	Buruşuk – Sarı	$\frac{3}{16}$
aaBb	$\frac{2}{16}$		
aabb	$\frac{1}{16}$	Buruşuk – Yeşil	$\frac{1}{16}$

2.2.2. Bağımsız Açılım İlkesinin Doğrulanması

Mendel bağımsız ayrışım ilkesini doğrulamak için **AaBb** dihidridini, **aabb** bireyleriyle **geri çaprazlamaya** tabi tutmuştur. Homozigot resesif aabb bireyi yalnızca bir çeşit gamet **(ab)** vereceği için, çaprazlama sonucu meydana gelecek olan yavruların fenotipik oranı, dihibrid birey tarafından meydana getirilecek olan gametlerin oranı ile belirlenecektir. Eğer, varsayıldığı gibi, allel olmayan gen çiftleri gametlere bağımsız olarak ayrılıyorsa, o zaman, meydana gelecek olan dört tip gamet eşit frekansta olacak; dolayısıyla döllenme sonucu dört grup fenotip oluşacaktır. Mendel **AaBb x aabb** çaprazlamasını yapmış ve şu sonuçları elde etmiştir:

55 Yuvarlak – Sarı : 51 yuvarlak – yeşil

49 buruşuk – sarı : 52 buruşuk – yeşil

Bu sonuçlar, bağımsız ayrışım kuralını doğrulayan 1 : 1 : 1 : 1 oranına yeterince yakındır. Geri çaprazlama uygulandığında,

Geri çaprazlama : Aa Bb x aabb

↓ ↓

Gametler : 1/4 (AB) 1(ab)

1/4 (Ab)

¼ (aB)

1/4 (ab)

Yavru bireyler : $\frac{1}{4}$AaBb + $\frac{1}{4}$Aabb + $\frac{1}{4}$aaBb + $\frac{1}{4}$aabb

Fenotipler : Yuvarlak, Sarı | Yuvarlak, Yeşil | Buruşuk Sarı | Buruşuk Yeşil

meydana gelen yavruların hem genotipik hem de fenotipik oranlarının 1 : 1 : 1 : 1 şeklinde olduğu açıkça görülecektir.

Örnek Problem 2 – 3: Bir cins spanyel köpeğinde vücut örtüsünün rengi ve örtüdeki beneklerin modeli bağımsız ayrışım gösteren iki gen çifti ile kontrol edilmektedir. Siyah vücut rengini kontrol eden **B** geni, kırmızı vücut rengini kontrol eden **b** genine dominanttır. Öte yandan, beneksiz vücut örtüsü modeli **(S)** ise beyaz benekli vücut örtüsü modeline **(s)** dominanttır.

Kırmızı renkli – benekli bir dişi köpek bir defada 5 yavru doğurmuştur; bunlardan 2 tanesi kırmızı renkli – benekli, 1 tanesi siyah renkli – benekli, 1 tanesi kırmızı renkli – beneksiz ve 1 tanesi de siyah renkli – beneksizdir. Babanın genotip ve fenotipi nedir?

Çözüm 2 – 3: Önce çaprazlama modelini kurup verilenleri üzerinde göstermek ve daha sonra da verilenlerden yararlanarak bilinmeyeni araştırmak gerekir.

Ebeveynler : ♀ Kırmızı – beyaz benekli X ♂ ……..?

bbss şeklindedir.

Yavrular:	2 Kırmızı, :	1 siyah, :	1 Kırmızı, :	1 siyah,
	benekli	benekli	beneksiz	Beneksiz
	bbss	B – ss	bbS-	B – S-

Heterozigot genotipe sahip siyah renkli – beneksiz yavru (B – S -), sahip olduğu dominant allelleri babadan almış olmalıdır; çünkü anne homozigot resesiftir **(bbss)**. Bu bilgiye dayanarak babanın genotipinin B – S – şeklinde olduğu söylenebilir. Öte yandan kırmızı renkli – benekli yavrular (bbss), sahip oldukları, b ve s allellerinin birer tanesini annelerinden almışlardır fakat birer tanesini de babalarından almak zorundadırlar. Öyle ise erkek ebeveyn (baba), BbSs genotipinde ve siyah – beneksiz fenotipte olmalıdır.

İKİNCİ BÖLÜMLE İLGİLİ SORULAR VE PROBLEMLER

2.1. Aşağıdaki terimleri tanımlayınız ve eşleştirilmiş terimlerin üyeleri arasındaki farkları belirtiniz:

Gen ve allel

Dominant ve resesif

Homozigot ve heterozigot

Saf ırk ve melez

Geri çaprazlama

2.2. Köpeklerde düzgün kıl yapısı ile kıvrık kıl yapısı alternatif (zıt) özelliklerdir. Kıvrık kıllı iki köpek arasında yapılan çiftleştirmeden sonra, 3 tane kıvrık ve 2 tane de düz kıllı yavru doğmuştur.

a) Hangi özellik dominanttır? Niçin?

b) Aynı ebeveynler arasında gerçekleşecek başka çiftleşmelerden sonra, meydana gelecek bütün yavrular arasında hangi fenotipik oran beklenir?

2.3. Kobaylarda vücut örtüsünün rengi siyah ya da beyazdır. İki siyah kobay arasındaki çiftleşme sonucu bazen 3 siyah ve 1 beyaz yavru meydana gelirken, siyah x beyaz çiftleştirmesi sonucu bazen hepsi siyah, bazen de 1 siyah ve 1 beyaz yavru meydana gelmektedir.

a) Bu sonuçları açıklayınız ve hangi rengin dominant olduğunu belirleyiniz.

b) Kendi seçeceğiniz harfleri kullanarak, söz konusu ebeveynlerin ve yavrularının genotiplerini yazınız.

2.4. Domates bitkisinin gövdesi mor ya da yeşil renkte olabilmektedir. Fenotipleri bilinen fakat genotipleri bilinmeyen ebeveynler arasında çeşitli çaprazlamalar yapılmış ve bunların sonuçları aşağıda verilmiştir. Dominant özelliği A alleli **ve resesif özelliği** a alleli **ile göstererek her bir çaprazlamadaki ebeveynlerin genotiplerini yazınız.**

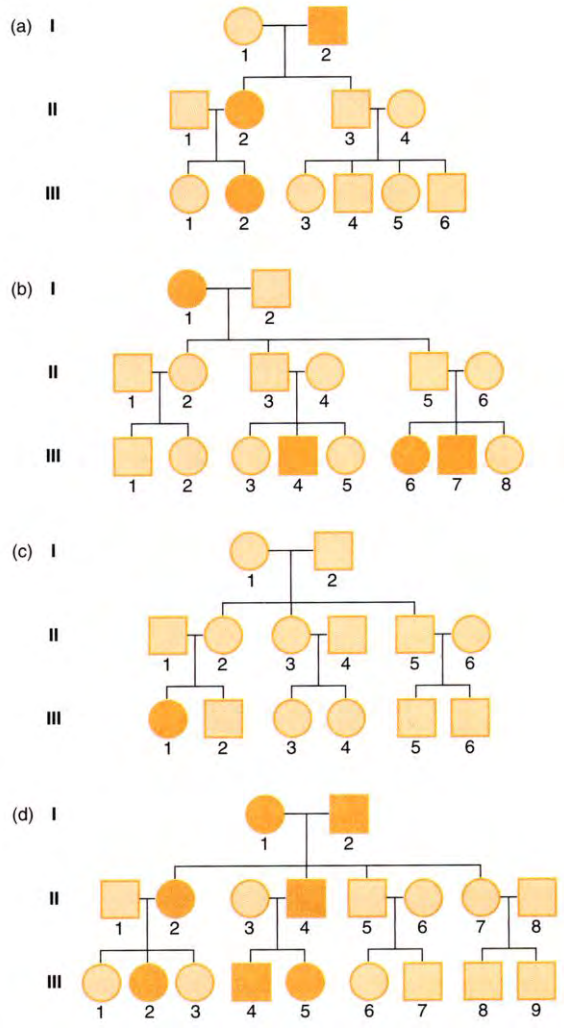
	Atasal çaprazlama	**Mor yavrular**	**Yeşil yavrular**
a)	Mor x yeşil	121	0
b)	Mor x Mor	97	31
c)	Yeşil x yeşil	0	101
d)	Mor x Yeşil	63	67
e)	Mor x Mor	76	0

2.5. Süt sığırı olarak bilinen Holştayn ırkı sığırların vücut örtüsünde normalde siyah ve beyaz benekler bulunmaktadır. Ancak, bazen resesif kırmızı ve beyaz benekli vücut örtüsüne sahip buzağılar da doğmaktadır.

Sütçülük yapan bir çiftçi, siyah ve beyaz benekli bir boğa satın almış ve onu siyah beyaz benekli bir inek ile çiftleştirmiştir. Bu çiftleştirmenin sonucunda resesif renkleme özelliğinde (kırmızı – beyaz benekli) bir buzağı doğmuştur.

a) Çiftçinin satın aldığı boğanın genotipi nedir? (Renklenme allelleri için R ve r harflerini kullanınız.)

b) Eğer bu boğa, kırmızı ve beyaz renkli inekler ile çiftleştirilirse, meydana gelecek yavrular arasında beklenen fenotipik oran ne olur?



2.6. Yukarıdaki pedigrilerde, içi koyu olarak belirtilmiş bireylerin sahip olduğu özelliğin otozomal dominant ya da resesif bir gene dayanıp dayanmadığını tartışınız.

2.7. İnsanlarda albinoluk (akşın olma) resesif bir özelliktir. Kendileri normal pigmentli fakat ebeveynlerinden birer tanesi albino olan bir bayan ile bir erkek evleniyor. Bu çiftin hangi oranda albino olmayan çocukları beklenir?

2.8. Bir önceki problemde verilen pedigrilerde hangi bireylerin

a) Kesinlikle heterozigot

b) Muhtemelen heterozigot olduğunu belirtiniz.

c) Eğer (b) III – 45 bireyi (b) III – 6 birey ile evlenirse, onların çocukları arasında hangi fenotipik oran beklenir?

2.9. Aşağıdaki çaprazlamaların her biri için beklenilen genotipik oran ne olur?

a) AAbb x aaBB

b) AAbb x AaBb

c) Aabb x aaBb

2.10. Bir genetikçi saf ırk iki bezelye bitkisini çaprazlamaktadır. Bu bitkilerden bir tanesi mor çiçekli ve uzun gövdeli, diğeri ise beyaz çiçekli ve kısa gövdelidir. Mor çiçek rengi beyaza ve uzun gövde şekli de kısaya dominant olduğuna göre;

a) F_1 bitkilerinin genotiplerini bulunuz.

b) Eğer F_1 bitkileri kendilenirse, F_2 bireyleri arasında hangi fenotipler beklenir ve bunların oranları ne olur?

c) Eğer F_1 bitkileri, beyaz çiçekli – kısa gövdeli bitkiler ile geri çaprazlanırsa, onların yavruları arasında fenotipik oran ne olur?

2.11. Güvercinlerde, kare desenli tüy modeli (B) çubuk desenli tüy modeline (b), gri tüy rengi (G) de açık tüy rengine (g) dominanttır. Buna göre, aşağıdaki çaprazlamaların her birinden meydana gelecek yavrular arasında hangi fenotipik oranlar beklenir?

a) BBgg x bbGG

b) BbGg x bbgg

c) Bbgg x bbGg

d) BbGg x bbgg

e) BbGG x BbGg

f) BbGg x Bbgg

2.12. Karpuz bitkisinde, meyvenin şekli kısa (A -) ya da uzun (aa), kabuğun rengi de yeşil (G-) ya da çizgili (gg) olabilmektedir. Kısa ve çizgili bir varyete ile uzun ve yeşil diğer bir varyete arasında çaprazlama yapılmıştır. Yavrular arasında dört farklı fenotip ortaya çıkmış olup bunların % 25'i uzun ve çizgili meyveye sahiptir.

Atasal varyetelerin genotipleri nedir?

2.13. Tavşanlarda renkli vücut örtüsü (C -) albinoya (cc) ve kısa kıl şekli (L-) uzun kıl şekline (ll) dominanttır. Fenotipleri bilinen fakat genotipleri bilinmeyen çeşitli ebeveynler arasında bir dizi çaprazlama yapılmıştır. Sonuçları aşağıda gösterilen bu çaprazlamaların her birinde ebeveynlerin olası genotipleri ne olur?

	Atasal Çaprazlama	Renkli, kısa	Renkli uzun	Albino kısa	Albino, uzun
a)	Renkli – kısa x Renkli kısa	74	26	24	8
b)	Renkli – uzun x Albino – kısa	34	31	33	32
c)	Renkli – kısa x Renkli – uzun	49	47	15	17
d)	Renkli – uzun x Albino – kısa	37	32	0	0
e)	Renkli – kısa x Albino – kısa	26	0	26	0

3. BÖLÜM

KALITIMIN SİTOLOJİK VE MOLEKÜLER TEMELLERİ

Mendel bezelyelerle yaptığı çaprazlama denemeleri sonucunda kalıtımın temel ilkelerini ortaya koyduğu zaman, hücrenin ve kromozomların yapısı hakkında çok az şey bilinmekteydi. Yirminci yüzyılda gerçekleştirilen sitolojik çalışmalar sırasında, özellikle hücre bölünmesi ayrıntılı bir şekilde incelenmiş, kromozomların davranışı ile genlerin davranışı ve hatta kromozomların sayısal özellikleriyle genlerin sayısal özellikleri arasında bir paralellik olduğu net bir şekilde ortaya konmuştur. Böylece, kalıtımın bir sitolojik temelinin olduğu da anlaşılmıştır.

3.1. Kalıtımın Sitolojik Temeli

Ebeveynler ile yavruları arasındaki tek bağ eşey hücreleri, yani gametler olduğuna göre, genler bir nesilden diğerine gametler aracılığıyla taşınmalıdır. Eğer bu doğruysa, genler gametlerin neresinde yer almaktadır? Erkek ve dişi gametin **(eşey hücrelerinin)** sitolojik özellikleri göz önüne alınırsa, genlerin büyük bir olasılıkla nükleus (çekirdek) içerisinde yer alması gerektiği söylenebilir; çünkü erkek ve dişi gametlerin nükleusları yaklaşık aynı büyüklükte olmalarına karşın, dişi gamet bol miktarda sitoplazma içermekte, erkek gamet hemen hemen hiç sitoplazma içermemekte fakat gametlerin her ikisi de zigota eşit katkı yapmaktadır. Bu durum, genlerin nükleusta bulunmalarının kuvvetli bir olasılık olduğunu gösterir.

3.1.1. İnterfaz Nükleusunun Yapısı

Canlıların yapısını oluşturan hücrelerin sitoplazmaları içerisinde zarla çevrili belirgin bir nükleus bulunanlara **ökaryot**ik, sitoplazmalarında belirgin bir nükleus bulunmayanlara da **prokaryot**ik hücre adı verilmektedir. Ancak elektron mikroskobuyla görülebilen bu iki tabakalı nükleus zarı üzerinde, 20 – 80 nm çapında delikler bulunur. Bu delikler, makro moleküllerin sitoplazma ile nükleus arasındaki geçişinde aktif bir kontrol görevi yapar.

İnterfaz nükleusu içerisinde üç temel yapı gözlenir. Bunlardan birincisi nükleus sıvısı ya da **karyolenf**tir. Bu sıvı parlak, genellikle boyanmayan ve protein içeren kolloid bir yapıya sahiptir. Nükleus içerisindeki ikinci yapı, genellikle küresel olan ve koyu boyanan **nükleolus**tur. Birçok hücre nükleusu birden fazla nükleolus içerir. Büyüklükleri protein sentezi faaliyetlerine ve beslenme durumuna bağlı olarak artmakla beraber, genellikle 2 – 5 μ kadardır. Nükleolus bol miktarda RNA, az miktarda DNA ve protein içerir. Tipik olarak her bir nükleolus, bazı kromozomların **nükleolus yapıcı bölge**leri (NOR) tarafından sentezlenir. Nükleolus yapıcı bölgeler aynı zamanda **ribozomal RNA'**ların da sentezlendiği yerdir.

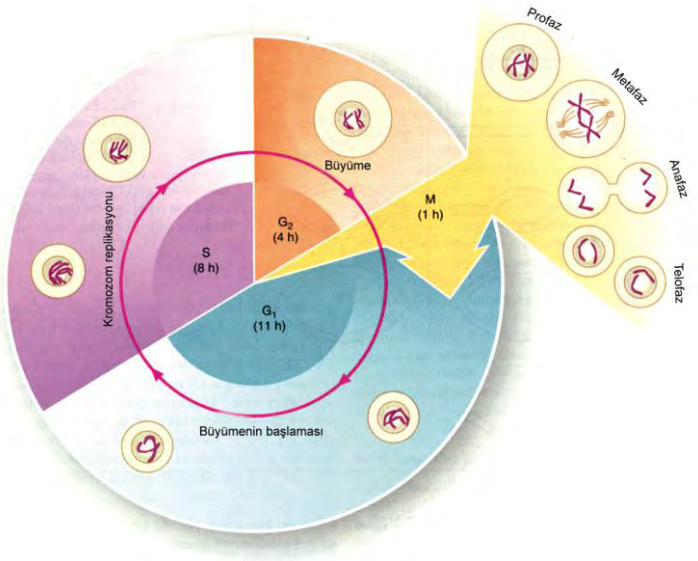
Nükleustaki üçüncü yapı **kromatin**dir. Hücre bölünmesi sırasında, kısalıp kalınlaşan ve bazik boyalarla koyu bir şekilde boyanan bu yapılar **kromozom** olarak da isimlendirilir. Kromozomlar protein ve DNA moleküllerinden yapılmıştır. Her organizmanın somatik hücrelerindeki kromozom sayısı sabit olup bu sayı bir organizmadan diğerine değişebilir **(Tablo 3 – 1)**. Yüksek organizasyonlu hayvanların büyük çoğunluğu ve pek çok yüksek organizasyonlu bitkide somatik hücreler **diploid**dir **(2n)**, yani kromozomların bir takımı anneden diğer takımı babadan gelmiştir. Dolayısıyla diploid bir hücrede kromozomlar çiftler halinde bulunur. Bu çiftlerin her biri **homolog kromozom** olarak isimlendirilir. Gametler ise, homolog kromozomların yalnızca bir tanesini içerir. Dolayısıyla onlar **haploid**dir **(n)**.

Tablo 3-1: *Seçilmiş bazı hayvan ve bitkilerin somatik hücrelerindeki diploid (2n) kromozom sayısı (Elseth ve Baumgardner 1995' ten).*

Organizma		**Kro. Sayı**	**Organizma**		**Kro. Sayı.**
Boa yılanı	*(C. constrictor)*	36	Arpa	*(H. vulgare)*	14
Kedi	*(F. domesticus)*	38	Fasulye	*(P. vulgaris)*	22
Sığır	*(B. taurus)*	60	Ekmeklik buğday	*(T. aestivum)*	42
Tavuk	*(G. domesticus)*	78	Lahana	*(B. oleracea)*	18
Şempanze	*(P. troglodytes)*	48	Mısır	*(Z. mays)*	20
İnsan	*(H. sapiens)*	46	Eğrelti	*(O. reticulatum)*	1260
Eşek	*(E. asinus)*	62	Salatalık	*(C. sativus)*	14
Köpek	*(C. familiaris)*	78	Kültür yulafı	*(A. sativa)*	42
Meyve Sineği	*(D. melansgaster)*	8	Emmer buğdayı	*(T. turgidum)*	28
At	*(E. cabalus)*	64	Atkuyruğu	*(E. gigantia)*	216
Kara Sinek	*(M. dometstica)*	12	Yeşil alg	*(A. mediterranae)*	20
Ev faresi	*(M. musculus)*	40	Bezelye	*(P. sativum)*	14
Sivrisinek	*(C. pipiens)*	6	Patates	*(S. tuberosum)*	48
Güvercin	*(C. livia)*	80	Turp	*(R. sativus)*	18
Rat	*(R. norvegicus)*	42	Çavdar	*(S. cereale)*	14
Denizyıldızı	*(A. forbesi)*	36	Tütün	*(N. tabacum)*	48
Hindi	*(M. galloguvo)*	82	Domates	*(S. Iycopersicum)*	24

3.1.1.1. Hücre Döngüsü

Yeni bölünmüş bir hücrenin ikinci kez bölününceye kadar geçirdiği süreye **hücre döngüsü,** bir bölünmenin bitişi ve yeni bölünmenin başlaması arasındaki devreye ise **interfaz devresi** denilmektedir. İnterfaz süresi türlere göre değiştiği gibi, organizmanın olgunluk derecesine, dokulara ve sıcaklık gibi değişen çevresel koşullara göre de farklılık gösterir. *In vivo*'da bu süre 3 – 174 saat arasında değişirken, *In vitro*'da insan dokularında interfaz 18 - 24 saat arasında değişmektedir. İnterfaz devresi, cereyan eden olayların nitelikleri ve kompozisyonları açısından **G_1, S ve G_2** olmak üzere üç alt devreye ayrılır **(Şekil 3- 1)**.



Şekil 3–1 Bölünen bir hücrenin hayat döngüsü (Bahçeci'ye göre Elseth ve Baumgardner 1995'ten)

a) G_1- Safhası (Post mitotik safha)

Bölünmesini tamamlayan yavru hücrenin büyümeye başladığı bu safhada, kromatin iyice açılır ve RNA sentezi başlar. Sentezlenen RNA'lar DNA replikasyonu için gerekli olan enzimleri, nükleus bölünmesini tetikleyen proteinleri, tübilin ve mitotik aygıtı oluşturan proteinleri şifreler. G_1 safhası hızlı bölünen hücrelerde interfazın çok kısa bir bölümünü oluştururken, yavaş bölünen doku hücrelerinde çok uzun sürmektedir. Başkalaşmaya başlayan hücreler ise genellikle G_1 safhasının bir uzantısı olan G_0 safhasında kalmaktadır. G_1 safhasında, DNA replikasyonunun ön hazırlıkları için programlanmış otomatik aktiviteler gözlenir.

b) S- Safhası (Sentez Safhası)

Bu safhada DNA replikasyonu ve histon sentezi görülür. Sentez safhasının sonuna doğru hücrenin DNA miktarı iki katına çıkar, yani kromatin kendini eşler. Kromozomlar, ortak bir sentromere bağlı iki kromatit haline geçer. Bu safhanın erken dönemlerinde DNA polimeraz enziminin miktarında ve bölünme sırasında nükleus zarının kaybolmasını gerçekleştiren proteinleri şifreleyen RNA'nın sentezinde artış olur. S- safhası, toplam interfaz devresinin yaklaşık % 35 – 45'ini kapsar. İnsan doku kültürlerinde bu safha 6 – 8 saat sürer.

c) G_2- Safhası (Post Sentetik Safha)

İkinci büyüme dönemi olan bu safha G_1 kadar iyi anlaşılmamakla beraber, bu dönemde sentezlenen DNA, nükleus proteinleriyle birleşerek kompleks yapılar oluşturur. Az miktarda da olsa, bu safhada, RNA ve protein sentezi devam eder. G_2, interfaz siklusunun % 10 – 20'sini oluşturur. **Şekil 3–1**, interfaz döngüsünü ve hücre bölünmesinin işgal ettiği safhaları göstermektedir.

3.1.1.2. Hücre Bölünmesi

Her canlının büyüme ve gelişmesi, büyük ölçüde hücrelerinin büyümesi ve çoğalmasına bağlıdır. Çok hücreli organizmaların erişkin hale ulaşması, zigottan başlayarak koordineli bir biçimde hücre sayısının artmasına, hücrelerinin hacim olarak büyümelerine ve başkalaşmalarına bağlıdır. Bir hücreli organizmalarda ise hücre bölünmesi, aynı zamanda üremenin de tek yoludur. Eşeyli çoğalan canlılarda, eşey hücrelerinin (gametlerin) oluşumu da tamamen hücre bölünmesine bağlıdır.

Ökaryotlarda hücre bölünmesi, birbirlerinden farklı fakat iç içe iki aşamada gerçekleşir. Bunlardan birincisi çekirdek bölünmesi (**karyokinez),** diğeri de sitoplazmanın bölünmesi (**sitokinez)**'dir. Genellikle önce karyokinez başlar ve bir süre devam ettikten sonra da sitokinez gerçekleşir.

Birçok hayvan ve bitkide karakteristik olarak iki tip çekirdeksel (nüklear) bölünme görülür. Bunlardan birincisi **mitoz bölünme** olup vejetatif ve somatik hücrelerde görülür. İkincisi ise **mayoz bölünme**dir ve eşeyli üreyen organizmalarda gamet ya da mayospor gibi eşey hücrelerinin oluşumu sırasında görülür.

3.1.1.2.1. Mitoz Bölünme

Mitoz bölünme hem bitkilerde hem de hayvanlarda benzer bir mekanizma ile yürütülür. Ancak, hayvansal hücrelerde genellikle bir **sentrozom**un bulunması fakat bitkisel hücrelerde bu organelin bulunmaması nedeniyle; hayvansal hücrelerdeki mitoz bölünmeye **astral** mitoz, bitkisel hücrelerdekine de **anastral mitoz** adı verilir. Mitoz bölünme sürekli bir olay olmasına karşın, kolay açıklanabilmesi için bazı safhalara ayrılarak incelenir. Bu safhalar, aşağıda daha çok anastral mitoza göre ele alınacaktır.

a) Profaz

Hücre interfazın G_2 safhasından profaza geçtiğinde, S safhasında kendisini eşleyen kromozomlar da kısalıp kalınlaşmaya ve iki kromatitli bir yapı olarak belirginleşmeye başlar. Kromozomların kısalıp belirgin hale geçmesi, profazın

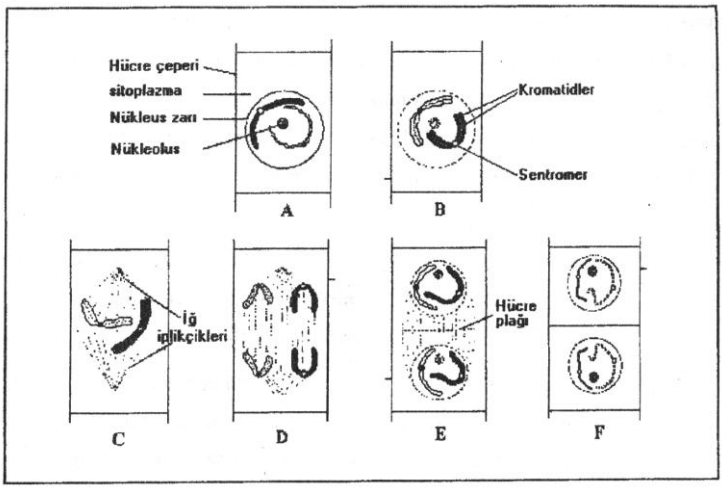
en tipik olayıdır. Profazda kromozomların yüzlerce kez kısalması, onların anafazda kısa süre içerisinde ve eksiksiz olarak karşıt kutuplara çekilmesine olanak sağlaması bakımından büyük önem taşımaktadır. Her bir kromozomu oluşturan iki **kardeş kromatit** birbirleri üzerine o kadar sıkı sarılmışlardır ki, bunları fark etmek oldukça zordur. Kromozomların spiralleşmesi arttıkça iki kardeş kromatidin **sentromer** denilen bölgede birbirlerine bağlı oldukları görülür. İyi boyanmış preparatlarda sentromer, ışık mikroskobuyla küçük, oldukça parlak küresel bir bölge olarak görülürken elektron mikroskobuyla (EM) koyu bir bölge olarak ayırt edilir. Elektron mikroskobu çalışmaları, sentromerin kompleks bir yapı olduğunu ortaya koymuştur. Her bir kromatide ait iki tane **kinetokor**dan oluşan sentromer, iğ ipliklerine bu yapılar aracılığıyla bağlanır. Kinetokorlar, profazda kromozom kısalması başladıktan sonra organize olmaktadır. Sentromer bulunmadığı zaman, kromozomlar bölünme sırasında hücrenin karşıt kutuplarına gidememektedir.

Profaz sırasında nükleolus yavaş yavaş kaybolur. Bazı organizmalarda (örneğin, *spirogyra ve euglena*da) nükleolus, bölünme sırasında fonksiyonlarını durdurur ve sitoplazmaya gönderilir. Profazın sonuna doğru nükleus zarı bütünlüğünü kaybedip ortadan kalkar.

Profaz ilerledikçe, hücrenin iki kutbu arasında iğ şeklinde bir görünüm sergileyen mitotik aygıt oluşmaya başlar. **Mitotik aygıt,** iğin uzun ekseni boyunca uzanan ince mikrotübüllerden oluşur. Profazın sonuna doğru kromozomlar, mitotik aygıtın (iğ ve ona bağlı yapıların) ekvator düzlemine doğru hareket eder.

b) Metafaz

Bu safhada, sentromer vasıtasıyla bir arada tutulan iki kromatitten ibaret kromozomlar, mitotik aygıtın ekvator düzlemi üzerinde sıralanırlar. Bu sıralanma sırasında küçük kromozomlar içe doğru, büyük kromozomlar dışa doğru yerleşir ve sentromerleri aracılığıyla, yukarıda sözü edilen iğ iplikçiklerine bağlanırlar. Bu esnada, sentromerler de eşleşmelerini tamamlar ve böylece kardeş kromatitler birbirlerinden ayrılmaya hazır duruma gelmiş olurlar. Bu aşamada, kromozomlar en kısa ve kalın durumlarını alırlar. Dolayısıyla kromozom morfolojisinin incelenmesi için en uygun safha metafaz safhasıdır.



Şekil 3 – 2: Soğan kök hücrelerinde mitoz bölünme. A, Profaz; B, Geç Profaz; C, Metafaz; D, Anafaz; E, Telofaz; F, İnterfaz (Burns, 1983'ten).

c) Anafaz

Sentromerlerin bölünmesiyle / yarılmasıyla birbirlerinden ayrılan kardeş kromatitlerin her biri farklı kutuplara çekilmeye başlar. Artık fonksiyonel olarak da bağımsız duruma geçen kromatitlere **yavru kromozomlar** denilir. Bölünen hücre anafaza kadar kromozom sayısının iki katı kadar kromatit içerirken, anafazda artık kromozomal materyal, oluşmakta olan iki yavru hücreye nitelik ve nicelik açısından eşit şekilde dağılır. Kromozomlar anafazda, sentromerlerinin yerine göre belirli şekiller alırlar. Sentromeri ortada olan **metasentrik kromozomlar V** harfi şeklini, sentromeri tam ortada olmayan **submetasentrik kromozomlar J** harfi şeklini ve sentromeri bir uca yakın olan **akrosentrik kromozomlar** da **İ** harfi şeklini ve sentromeri tam uçta yer alan telosentrik kromozomlar ise **I** harfi şeklini alırlar.

d) Telofaz

Yavru kromozomların kutuplara ulaşmasıyla telofaz başlar. Bu safhada, profazdaki olaylar tersine tekrar eder. Sonunda iki yeni interfaz nükleusu oluşur ve bunlar yeniden interfazın G_1 safhasına girerler. Telofazda yavru kromozomlar etrafında yeni nükleus zarının oluşması da orijinal (eski) zarın artıklarının bir araya gelmesiyle veya endoplazmik retikulum zarlarından ya da yeniden sentezlenen uygun hücresel materyalden sağlanır. Mitotik aygıt giderek kaybolur ve nükleoluslar spesifik kromozomların nükleolus yapıcı bölgelerinden (NOR) sentezlenir.

e) Sitokinez

Sitokinez genellikle anafazda başlar ve telofaz süresince devam eder. Yüksek organizasyonlu bitkilerde sitokinez bir **hücre plağının** oluşmasıyla gerçekleşir. Bunun için ilk adım, mitotik aygıtın ekvator düzleminde veziküllerin ortaya çıkıp merkezden itibaren bir **fragmoplast** oluşturmasıdır. Fragmoplast içerisinde, merkezden dışarıya doğru yavaş yavaş hücre plağı oluşarak fragmoplastı ikiye ayırır. Hücre plağı daha sonra **orta lamel**e dönüşerek primer çeperi oluşturur. Bu şekilde meydana gelen iki yeni hücrenin büyüklükleri toplamı, yaklaşık olarak bir interfaz hücresininki kadardır. Bundan sonra yavru hücreler büyümeye başlar. Hayvansal hücrelerde sitokinez, nükleus bölünmesinin arkasından, hücrenin ekvator bölgesinden boğumlanmasıyla gerçekleştirilir.

Mitoz ile meydana gelen hücrelerin her birinin kromozom sayısı (2n), onları meydana getiren ana hücrenin kromozom sayısına (2n) eşittir. **Şekil 3 – 2**, bitki hücresinde mitoz ve sitokinez olaylarının tamamını şematik olarak göstermektir.

3.1.1.2.2. Mayoz Bölünme

Eşeyli üreyen organizmaların hayat devrelerinde görülen en önemli sitolojik ve genetiksel iki olaydan biri de **singami** adı verilen gametlerin birleşmesi ve zigotun oluşmasıdır. Geçen yüzyıldan beri yapılan çalışmalar, zigotta gametlerdekinin iki katı kadar kromozom bulunduğunu ve her gametten gelen kromozomların varlıklarını ve özelliklerini zigot nükleusunda da koruduklarını ortaya koymuştur.

Bu olay, kromozom sayısı **2n** olan diploid hücrelerde birbirinin benzeri olan kromozom çiftlerinin oluşmasına yol açmaktadır. Burada olduğu gibi, bir çift oluşturan ve biri anadan diğeri babadan gelen benzer kromozomlara **homolog kromozomlar** adı verilmektedir.

Singami ile iki katına çıkan kromozom sayısı gelecek nesillerde de aynen muhafaza edildiği sürece, türün devamı mümkün olmaktadır. Aksi halde, yeni zigottan oluşacak eşey hücrelerinde, bir önceki neslin eşey hücrelerinin iki katı kadar kromozom olacak ve bu durumda türün devamı da mümkün olmayacaktır. Organizmanın eşey hücrelerini verecek ana hücrelerdeki kromozom sayısı, onun hayat devrinin herhangi bir basamağında **mayoz bölünme** olarak isimlendirilen özel bir mekanizmasıyla ile yarıya indirilerek nesiller boyunca sabit tutulmaktadır.

Mayoz bölünme mitozdan farklı bir bölünme şekli olup **mayosit** adı verilen ve organizmanın sadece eşey hücrelerini verecek olan **gonadlarında** (yumurtalık ya da testislerde) bulunan hücrelerde gerçekleşir.

Mayoz bölünme birbirini izleyen iki nükleus bölünmesidir. Bu bölünmelerden birincisi **redüksiyon bölünme** olup kromozom sayısının yarıya indirilmesine yol açar; ikincisi ise normal bir **mitoz bölünme**dir.

Mayozun her iki bölünmesinin de profaz, metafaz, anafaz ve telofaz safhaları olduğundan; onları birbirlerinden ayırt etmek için birinci bölünmenin safhaları profaz I, metafaz I, anafaz I ve telofaz I; ikinci bölünmenin safhaları da profaz II, metafaz II, anafaz II ve telofaz II diye isimlendirilir.

a) Profaz – I

Mayoz bölünmenin en uzun ve en karmaşık safhasıdır. Birkaç alt basamağa ayrılarak incelenir.

1°)Leptoten

İnterfaz safhasından ayrılarak bölünme hazırlığının başladığı evredir. Bu evrede, kromozomlar ince uzun iplikçikler halinde belirmeye başlar. Bu iplikçikler üzerinde irili ufaklı düğümler halinde kromomerler görülür. Her ne kadar, replikasyonun daha önceki S- fazında olduğu bilinmekteyse de bu evrede kromozomlarda çift kromatitli yapı görülmez.

2°) Zigoten

Bu safhada kromozomların kısalıp kalınlaşması devam ederken homolog kromozomlar da yan yana gelerek noktası noktasına çakışacak şekilde eşleşirler. Bu olaya **sinapsis** adı verilir. Sinapsis olayı bütün homolog kromozomlarda görülür. Hatta farklı kromozomlar üzerine transfer olmuş homolog segmentler bile kendi homolog bölgesini bularak eşleşir. Sinaps yapan iki homolog kromozomun oluşturduğu birliğe **bivalent** adı verilir. Bir bivalentteki kromozomların hangisinin anadan ya da babadan geldiğini sitolojik olarak anlamak mümkün değildir.

3°) Pakiten

Homolog kromozomların sinapsisi tamamlanır. Kromozomların kısalıp kalınlaşması devam ederken ilk defa kromatitler de belirmeye başlar. Bu nedenle bir bivalent dörtlü bir görünüm kazanır. Bu dörtlü yapıya **tetrad** denilir. Kardeş kromatitler ortak bir sentromerle birbirlerine bağlıdır. Pakitenin en önemli olayı, bir bivalentin kromatitlerinde enine kopmaların ve kardeş olmayan kromatitler arasında karşılıklı parça değişiminin olmasıdır. Genetik materyalin bu karşılıklı değişimi olayına **krosingover** adı verilmektedir. Yeni gen kombinasyonlarının meydana gelmesine yol açtığı için **krosingover**in önemi büyüktür.

4°) Diploten

Daha önce sinapsis yapan homolog kromozomlar birbirlerinden ayrılmaya başlar ve bu sırada **kiazma**lar oluşur. Kiazmalar, kardeş olmayan kromatitlerin birbirleriyle kesiştiği noktalar olup krosingover olayının fiziksel kanıtıdır. Bu safhada homolog kromozomları bir arada tutan tek bağ kiazmalardır. Kiazmaların yeri ve sayısı organizmalara ve organizmanın kromozomlarına özgüdür. Diplotende homolog kromozomlar sahip oldukları kiazma sayısına göre farklı şekiller alırlar. Kiazma bir tane ise kromatitler **X**, iki tane ise **halka**, üç ya da daha fazla ise **zincir şeklini** alır.

5°) Diakinez

Kromozomların kısalıp kalınlaşması maksimum düzeye ulaşır. Homolog kromozomların birbirlerini itmesiyle kiazmalar sentromerden uçlara doğru kayar ki bu olaya **terminalizasyon** denilir. Nükleus zarı parçalanırken nükleoluslar da kaybolur. Bivalentler hızla ekvator düzlemine hareket ederken iğ iplikleri de oluşarak bivalentlerin sentromerlerine bağlanırlar. Böylece profaz – I sona erer.

b) Metafaz – I

Bu faz, mitoz metafazından iki yönüyle farklılık gösterir. Birincisi, ekvator düzleminde sıralanan kromozomlar **monoploid sayıda** çiftlerden ibarettir. İkincisi, homolog kromozomların sentromerleri zıt kutuplara doğru yönelmiştir. Bunlardan başka, bivalentlerin ekvator tablasındaki dizilişleri tamamen rastgeledir. Yani, bir bivalentteki hangi kromozomun diğer bivalentlerdeki hangi kromozomlarla aynı kutba gideceği şansa bağlıdır. Yeni gen kombinasyonlarının meydana gelmesine yol açtığı için bu olay son derece önemlidir.

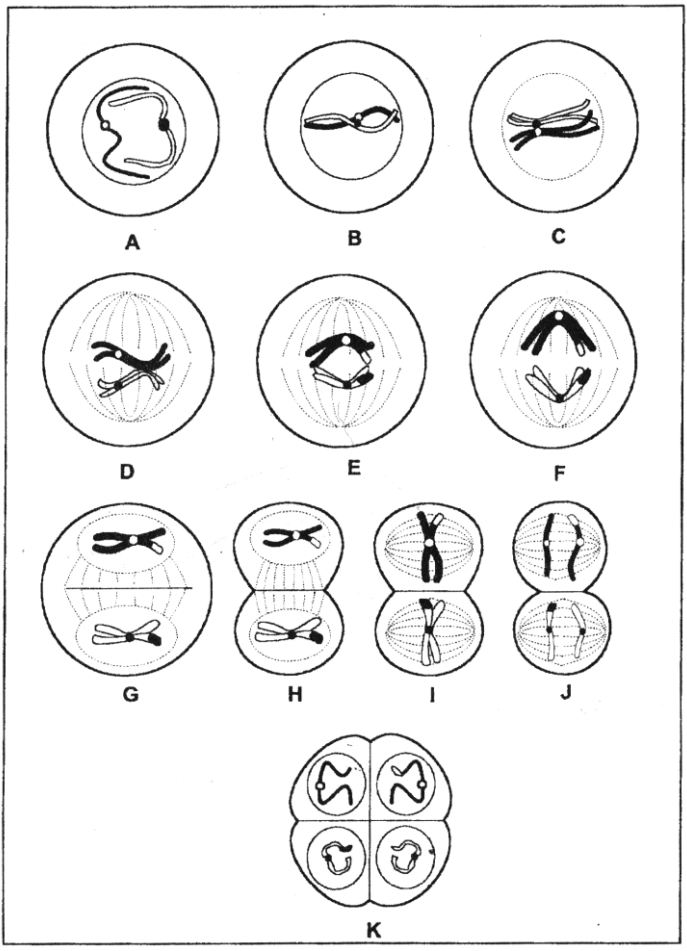
c) Anafaz – I

Bu safhada, homologların birbirlerinden ayrılmaları ve kiazma terminalizasyonu tamamlanır. Mitozun anafazında bir kromozomu meydana getiren kardeş kromatitler birbirlerinden ayrılırken, burada bir bivalentteki homolog kromozomlar birbirlerinden ayrılmaktadır. Bu nedenle, ana hücrenin diploid kromozom sayısı monoploid (**haploid**) sayıya indirgenmiş olmaktadır. Bu safhanın mitozdakinden bir diğer farkı da, mitoz anafazında sentromer bölünmesi olurken mayozda bu olay anafaz – II'de gerçekleşmektedir. Bu safhada kutuplara çekilen homolog kromozomların gen kompozisyonu, bunların krosingovere uğramış olmaları nedeniyle kendi orijinal durumlarındakinden farklıdır. Kardeş kromatitlerden biri ya da her ikisi de krosingovere uğramış olabilir.

d) Telofaz – I

Farklı organizmalarda bu safha oldukça geniş varyasyonlar gösterir. Genel olarak anafaz grupları kutuplara ulaştıkları zaman telofaz-I başlar. Başlangıçta kromozomlar karakteristik şekillerini korurlar. Daha sonra değişmeye uğrarlar

ve nükleus zarının oluşması ile yavru nükleuslar meydana gelir. Yavru nükleusların her biri, ana hücrenin nükleusunda bulunan her homolog çiftten yalnızca tek bir kromozom almış olduğu için, sahip olduğu kromozom sayısı (**n**) ana hücredekinin (**2n**) yarısı kadardır. Böylece redüksiyon bölünme sona erer (**Şekil 3 – 3 A, B, C, D, E, F).**



Şekil 3 – 3: Diploid kromozom sayısı 2n = 2 olan bitkisel bir hücrede mayoz bölünmenin şematik gösterilişi. A. leptoten; B, zigoten; C, pakiten; D, diploten ve diakinez; E, metafaz – I; F, anafaz – I; G, telofaz –I; H, profaz – II; I, metafaz – II; J, anafaz – II; K, telofaz – II ve tetrat oluşumu (Burns, 1983'ten).

a') Profaz - II

Bu safha çok kısa olup kabaca mitozdakine benzer, ancak mitozdakinin aksine burada kardeş kromatitler birbirlerinden ayrı görünürler.

b') Metafaz – II

Yavru nükleusların zarlarının erimesi ve iğ oluşumu ile bu safha başlar. Aynı hücre içerisinde, çoğunlukla birbirine dik fakat bazen de birbirine paralel iki iğ meydana gelir. Kromozomlar hücrenin ekvator düzlemine sıralanır ve iğ ipliklerine bağlanır. Kardeş kromatitler halen ortak bir sentromerle birbirlerine bağlanmış durumdadır.

c') Anafaz – II

Sentromerlerin yarılmasıyla anafaz – II başlar. Bu safhaya kadar bir arada tutulan iki kardeş kromatitten her biri farklı kutuplara gider. Dört grup halinde hareket eden yavru kromozomlar kutuplara ulaşınca bu safha sona erer.

d') Telofaz – II

Monoploid (haploid) sayıdaki kromozomlar kutuplara ulaşır ulaşmaz, uzun ipliksi durumlarına dönerler. Nükleus zarı ve nükleolus yeniden meydana gelir. Sitokinez vasıtasıyla her nükleusun diğerinden ayrılmasıyla haploid kromozom sayısına sahip dört tane yavru hücre meydana gelir (**Şekil 3 – 3 G, H, I, J).**

3.1.1.2.3. Hücre Bölünmesinin Önemi

Yukarıda mitoz ve mayoz olmak üzere iki tip hücre bölünmesinden söz edilmiştir. Burada, bu iki tip bölünmenin sitolojik ve özellikle genetiksel açıdan önemi belirtilecektir.

3.1.1.2.3.1. Mitozun Önemi

Mitoz bölünme sonunda bir hücreden iki yeni hücre meydana gelmektedir. Bu hücrelerin kromozomları hem nitelik hem de nicelik bakımından birbirlerinin tamamen aynısıdır. Diploid kromozom sayısına sahip bir zigottan erişkin bir birey meydana gelinceye kadar gerçekleşen tüm bölünmeler, kalıtım materyali tamamen birbirinin aynısı olan milyonlarca hücrenin meydana gelmesiyle sonuçlanır. Bir anlamda, gelişim ve büyüme olaylarında mitoz bölünme çok büyük bir öneme sahiptir.

3.1.1.2.3.2. Mayozun Önemi

Sitolojik açıdan mayozun en önemli sonucu, tek bir diploid hücreden dört tane haploid hücre oluşturmasıdır. Böylece, singami ile iki katına çıkan kromozom sayısı yarıya indirilerek, gelecek nesillerde tür içi kromozom sayısının aynı kalması sağlanmış olur.

Genetik açıdan ise mayozun iki önemli sonucu söz konusudur. Bunlardan birincisi, ana ve babadan gelen kromozomların şansa bağlı olarak yeni hücrelere aktarılması, ikincisi de krosingoverdir.

Homolog kromozomlardan bir tanesi genin mutant formunu taşırken, diğeri normal formunu taşır. İleride de değinileceği gibi, her kromozom çiftinin binlerce geni taşıması nedeniyle, mayoz bölünme sırasında genetiksel bakımından farklı ürünler (gametler) meydana gelecektir. Gametlerde olabilecek farklı kromozom kombinasyonu sayısı $\mathbf{2^n}$ formülü ile hesaplanır. Burada **n** kromozom çifti sayısıdır. Örneğin, yalnızca iki çift kromozoma sahip bir organizma, $2^n = 2^2 = 4$ adet farklı gamet oluşturabilecektir. Farklı gamet çeşidi oluşturabilme sayısı, kromozom sayısına bağlı olarak artacaktır. Örneğin, insanda, homolog kromozomların yalnızca şansa bağlı olarak dağılması sonucu $2^{23} = 8$ milyon farklı gamet meydana gelme olasılığı vardır. Böylece mayoz bölünmenin oldukça fazla miktarda genetik değişime neden olduğu daha açık olarak anlaşılmaktadır.

Öte yandan, mayoz bölünme sırasında meydana gelen krosingover olayı, bu genetik çeşitliliği daha da arttırarak sonsuz denecek çeşitte gamet oluşumu gerçekleştirilmektedir.

Bu kadar çok farklı çeşitteki gametin birleşmesiyle de doğadaki **sonsuz varyasyon** ortaya çıkmaktadır.

3.1.2. Kromozomlar ve Mendel İlkeleri

Belirgin bir nükleusa sahip olan ve eşeyli üreme gösteren organizmalarda mitoz ve mayoz bölünmelerin incelenmesi, bu bölünmeler sırasında açıkça gözlenebilen kromozom davranışı ile varsayılan gen davranışları arasında bir benzerliğin hatta paralelliğin olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle, 1902'de W.S. Sutton, mayoz bölünme sırasında kromozomların gözlenebilen davranışları ile Mendel'in kalıtım birimlerinin (genlerin) varsayılan davranışları arasındaki paralelliğe **(Tablo 3–2)** dikkat çekerek "Genler kromozomlar üzerinde yerleşmiş gerçek fiziksel birimlerdir ve bir kromozom çiftinin her üyesi üzerinde bir gen çiftinin bir alleli bulunur" hipotezini geliştirmiştir. Bu hipotez, **kalıtımın kromozom teorisi** için kuvvetli bir temel sağlar.

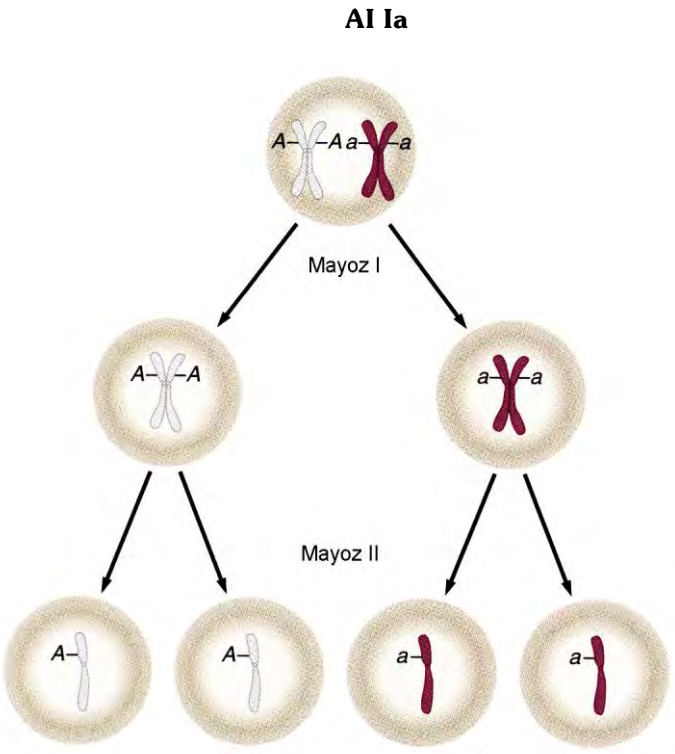
Tablo 3 – 2 : *Kromozomların mayozda gözlenen davranışları ile Mendel'in varsaydığı genlerin davranışları arasındaki ilişkilerin karşılaştırılması.*

Gözlenen Kromozom Davranışı	Varsayılan Gen Davranışı
a) Mayozdan sonra sperm ve yumurta hücrelerindeki kromozom sayısı, vücut hücrelerindekinin yarısına iner.	**a)** Mayozdan sonra sperm ve yumurta hücrelerindeki gen sayısı, vücut hücrelerindekinin yarısına iner.
b) Üreme hücrelerindeki kromozom sayısı azalması, kromozom (homolog) çiftlerinin ayrılmasına bağlıdır.	**b)** Üreme hücrelerindeki gen sayısının azalması, bir gen çiftindeki allellerin birbirinden ayrılmasına bağlıdır.
c) Döllenmeden (singami) sonra, vücut hücrelerindeki kromozom sayısına yeniden ulaşılır.	**c)** Döllenmeden sonra, vücut hücrelerindeki gen sayısına yeniden ulaşılır.
d) Her kromozom mitoz ve mayoz bölünmeleri sırasında kendi yapısını korur.	**d)** Genlerin özelliği, üreme ve vücut hücrelerinin bölünmesi sırasında korunur.

3.1.2.1. Mendel Kurallarının Mayotik Temeli

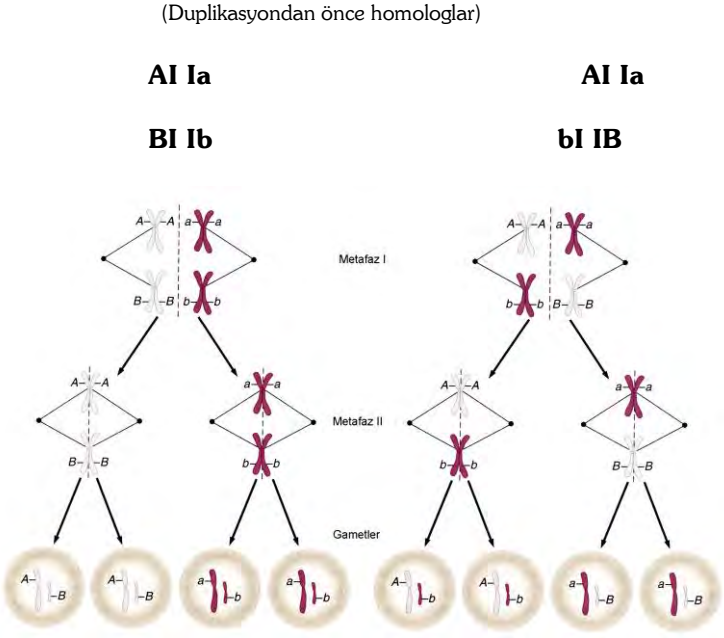
Mayoz bölünme sırasında homologların eşleşmesi ve ayrılması, kromozomların Mendel kurallarına uygun bir şekilde davranmasıyla ilgilidir. Genlerin kromozomlar üzerinde yer alması nedeniyle, bu eşleşme ve ayrılma olayları, aynı zamanda genlerin de Mendel kurallarına göre davranmasıyla ilgilidir. Örneğin, genin **A** allelinin anasal orijinli homolog üzerinde yerleştiği ve onun **a** allelinin de babadan gelen homolog üzerinde aynı pozisyonda yer aldığı düşünülürse **(Şekil 3 – 4);** mayozun başlangıcında kromozom **duplikasyonu** olurken bu iki allelin de duplikasyonu gerçekleşmiştir ve bunların her bir kopyası kardeş kromatitlerin her bir üyesi üzerindedir. Bir bivalentteki dört kromatitten sadece bir tanesinin bir gamete gitmesi nedeniyle, homologların normal ayrılmasının allellerin ayrışması ile sonuçlanacağı rahatlıkla söylenebilir.

(Duplikasyondan önce homologlar)



Şekil 3 – 4: Allellerin ayrışmasının kromozomal temeli. Beyaz renkli homolog anasal orijinli alanı diğeri ise babadan geleni göstermektedir. (Elseth ve Baumgardner 1995'ten değiştirilerek çizildi.)

Kromozomların normal eşleşmesi ve ayrılması, allel olmayan genlerin bağımsız ayrışmasının sebebini de açıklar. **Şekil 3-5,** A/a B/b dihibridinin – buradaki yatık çizgi (/) farklı homolog çiftler üzerinde yer alan iki gen çiftini göstermek için kullanılmaktadır – sahip olduğu iki kromozom çiftinin metafaz I ve metafaz II'deki dizilişini göstermektedir. Metafaz I'de, anadan ve babadan gelen bivalentler iğin iki yanında rastgele bir şekilde dizilirler. Bu nedenledir ki, allel olmayan genler için iki çeşit dizilim mümkündür. Bu dizilişlerin birinde **A** ve **B** genleri bir kutba giderken **a** ve **b** diğer kutba gider; ikinci dizilişte ise **A** ve **b** genleri bir kutba giderken **a** ve **B** genleri diğer kutba gider. Her iki düzenlemenin de eşit olasılıklı olması nedeniyle, mayoz sonucu meydana gelecek olan haploid hücrelerin genotipik dağılımı 1/4 AB, 1/4Ab, 1/4 aB ve 1/4 ab şeklinde olacaktır. Böylece, metafaz iği üzerinde her kromozom çiftinin bağımsız olarak sıralanması, allel olmayan genlerin bağımsız ayrışması ile sonuçlanacaktır.



Şekil 3 – 5: Allel olmayan gen çiftlerinin bağımsız ayrışmasının kromozomal temeli. *(Elseth ve Baumgardner 1995'ten değiştirilerek çizildi.)*

Bütün bu açıklamalardan sonra şunu söylemek mümkündür ki, kalıtımın kromozom teorisi, Mendel kuralları için sitoloik bir temel sağladığı gibi, Mendel ilkelerinin bazı istisnaları için de önemli açıklamalar getirmektedir. Bu istisnalardan bir tanesi, aynı kromozom üzerinde yer alan genlerin yani **bağlı genler**in kalıtımıdır.

3.2. Kalıtımın Moleküler Temeli

Günümüzde **gen** adı verilen kalıtım faktörlerinin ve onların nesilden nesle aktarılmasını idare eden kalıtım ilkelerinin, 1866 yılında Mendel tarafından ortaya konduğu önceki bölümlerde ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır. 1869 yılında, Friedrich Miescher, som balığının sperm hücreleri ile akyuvarların nükleuslarında bol miktarda bulunan ve zayıf asit özelliği gösteren bir maddenin varlığını keşfetmiştir. Ancak, Miescher keşfettiği maddenin kalıtımla ilgili olabileceği konusunda herhangi bir bilgiye sahip değildi. Bu zayıf aside, daha sonraları, **deoksiribonükleik asit** (**DNA**) adı verilmiştir. DNA ile kalıtım materyali arasındaki ilişki, ancak yirminci yüzyılın ortalarında kurulabilmiştir.

3.2.1. Genetik Materyal

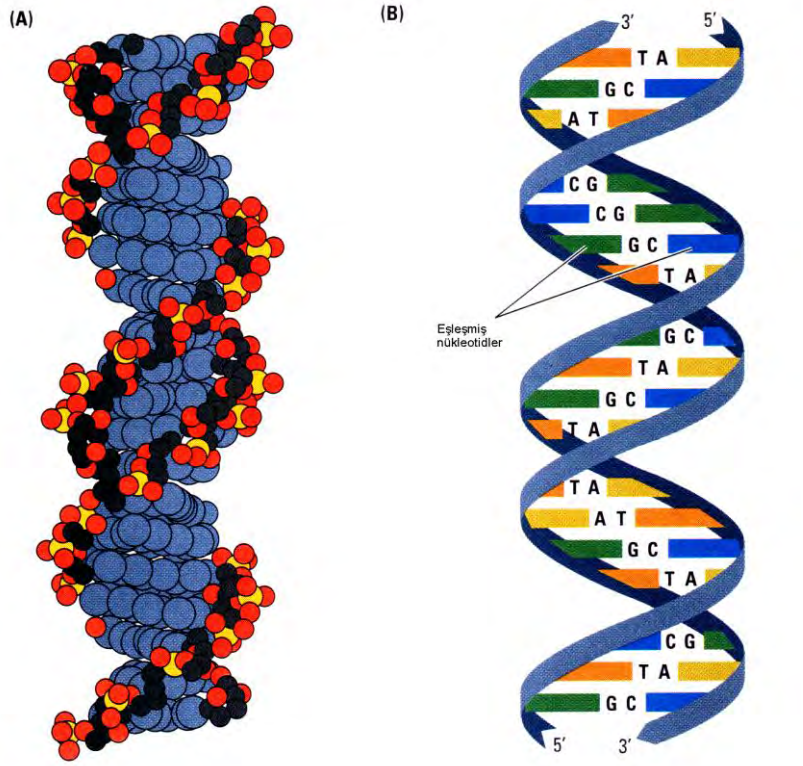
Kalıtımın kromozom teorisi, genlerin kromozomlar üzerinde yer aldığını ifade etmektedir. Kromozomların yapısıyla ilgili olarak yapılan çalışmalar, kromozomların proteinlerden başka DNA'yı da içerdiğini göstermiştir. Bu durumda, "Protein mi yoksa DNA mı kalıtım materyalidir?" sorusunu sormanın tam yeridir. Belirli bir türün üreme hücreleri hariç, somatik hücrelerinin hemen hemen hepsinin aynı miktarda DNA içerdiğinin fakat proteinlerin ve diğer moleküllerin miktarının ve cinsinin hücreden hücreye farklılık gösterdiğinin saptanması; özellikle, 1940'lı yıllarda D. Avery, Macleod ve Mc Carty gibi araştırmacıların *pneumcoccusların* **transformasyon** (dönüşüm) olayının DNA tarafından gerçekleştirildiğini ve transformasyon sırasında kazanılan özelliklerin yavru hücrelere de aktarıldığını ortaya koymaları; 1952 yılında, A. Hershey ve M. Chase'in, bakteriyofajların çoğalması üzerine yaptıkları çalışmalar sırasında, konukçu hücreye (bakteriye) virüsünün yalnızca DNA'sının geçtiğini ve orada yeni virüs partiküllerinin meydana getirilmesine sebep olduğunu keşfetmeleri, asıl kalıtım / genetik materyalinin DNA olduğunu kesin bir şekilde ortaya koymuştur.*

3.2.2. DNA Molekülünün Yapısı

Genlerin esas yapısının DNA olduğu anlaşılmasına karşın, hâlâ cevap bekleyen birçok soru bulunmaktaydı. Bu soruların başlıcaları şunlardır: "Hücre bölünmesi sırasında bir gendeki DNA'nın kendisini iki katına nasıl çıkarır?", "Gendeki DNA kalıtsal bir özelliği nasıl kontrol eder?", "Bir gende herhangi bir şekilde bir değişim **(mutasyon)** olduğu zaman DNA'ya ne olur?" 1950'li yılların başında, birçok araştırmacı bu sorulara cevap bulmak için DNA'nın moleküler yapısını ayrıntılı bir şekilde çalışmaya başlamıştır. DNA'nın üç boyutlu ilk doğru yapısı 1953 yılında J. Watson ile F. Crick tarafından bir model olarak ortaya konmuştur.

Watson - Crick DNA modeli olarak isimlendirilen bu yapıya göre, DNA birbiri etrafında sarmal oluşturmuş iki uzun zincirden yapılmıştır. **Çift heliks** adını alan bu yapı sağa dönüşlüdür **(Şekil 3 – 6)**. Her zincir **nükleotid**lerden yapılmıştır. Her nükleotid bir **deoksiriboz** şekeri, bir **fosfat** molekülü ve organik baz olarak isimlendirilen dört kimyasal yapıdan herhangi birini içermektedir. DNA'nın yapısına giren bu dört organik baz **adenin** (A), **timin** (T), **guanin** (G) ve **sitozin** (C)'dir.

* Daha geniş bilgi için **Moleküler Biyoloji** isimli kitabımıza (Göktuğ Kitabevi Yayınları, 3. Baskı, 2007, Amasya) bakınız.



Şekil 3 – 6: DNA çift heliksinin moleküler yapısı (Hartl ve Jones 1998 'den).

Şekil 3 – 6'da görüldüğü gibi, zincirin birinde adenin yer alıyorsa, bunun karşısındaki zincirde timin; guanin yer alıyorsa, bunun karşısındaki zincirde de sitozin bulunmaktadır. A – T ve G – C eşleşmesi **komplementer eşleşme** olarak isimlendirilir. Bir zincirdeki bazların sırası herhangi bir kurala bağlı olmamakla beraber, diğer zincirdeki bazların sırası birinci zincirdeki sıraya bağlıdır.

Komplementer eşleşme, **Watson – Crick eşleşmesi** olarak da isimlendirilir. Üç boyutlu yapıda baz çiftleri çift heliksin iç tarafındaki dolu küreciklerle temsil edilir **(Şekil 3 – 6A)**. Baz çiftleri çift sarmal heliksin ekseni boyunca ve düşey olarak birbirlerinin üzerine gelecek şekilde yer alırlar. Tek zincir söz konusu olduğu zaman **tek zincirli DNA**, heliks yapı söz konusu olduğu zaman **çift zincirli DNA** ya da **dupleks DNA** ifadeleri kullanılır.

DNA zincirlerinin her biri bir polariteye ya da yöne sahiptir. Zincirin ana (başlangıç) ucu 5', kuyruk (sonlanma) ucu ise 3' olarak isimlendirilir. Dupleks DNA molekülünü oluşturan zincirlerin yönü birbirine zıttır yani zincirin birisi 5' → 3' yönünde uzanırken bunun karşısındaki zincir yine 5' → 3' yönünde fakat birinci zincire zıt olacak şekilde uzanır.

Watson – Crick modeli, DNA'nın fonksiyonu ile ilgili bazı ipuçlarını verir. Buna göre;

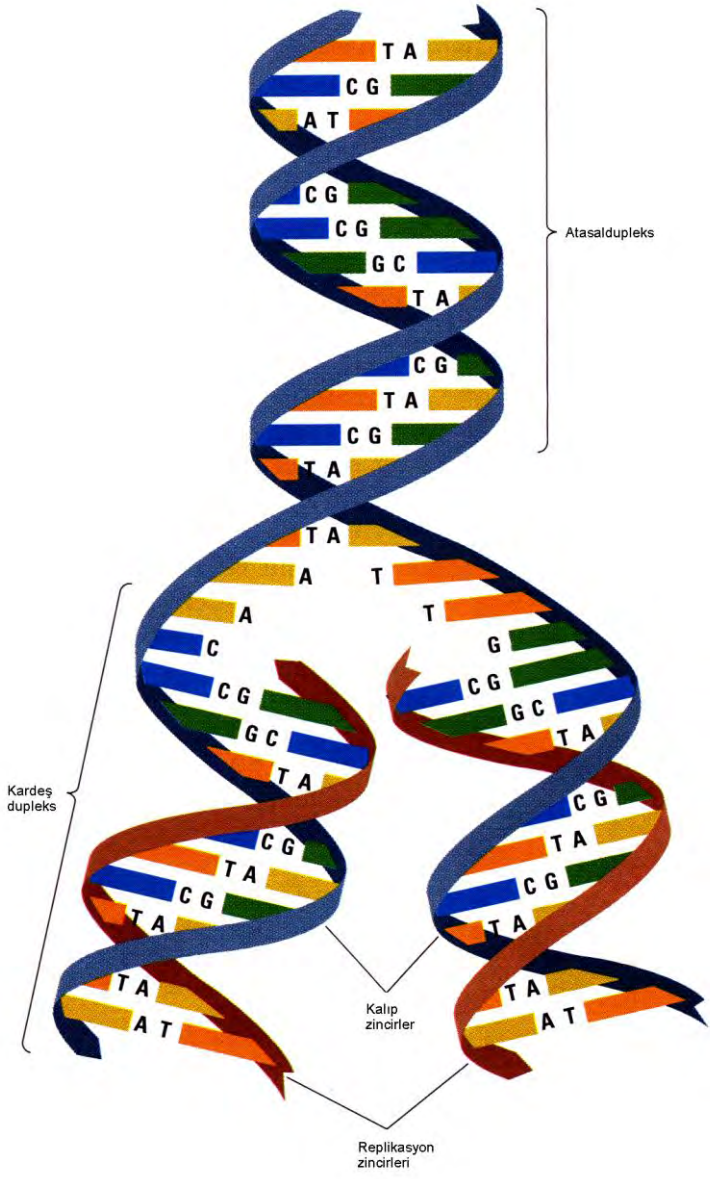
a) DNA'daki bazların dizilişi, komplementer yeni bir DNA molekülünün yapılmasına olanak verir.

b) DNA'nın içerdiği genetik bilgi, bazlarının diziliş biçimiyle şifrelenmiş durumdadır.

c) Genetik bilgideki değişimler (**mutasyonlar**) kopyalanma hatalarıyla sonuçlanır ve sonuçta baz dizilişi değişmiş yeni DNA molekülü ortaya çıkar.

3.2.3. DNA'nın Kendini Eşlemesi (Replikasyon)

Watson – Crick DNA modelinin önemli özelliklerinden biri, DNA'nın kendini eşlemesi ya da **replikasyonu** için de bir mekanizma önermiş olmasıdır. Replikasyon mekanizmasına göre, interfazdaki kromozom eşleşmesi sırasında, DNA molekülünün her bir zinciri, sentezlenecek olan yeni zincir için kalıplık etmektedir. Eski zincirdeki bazların karşısında komplementerlerinin gelip birbirlerine bağlanmasıyla çift zincirli bir atasal molekülden yine çift zincirli iki yeni DNA molekülü sentezlenir **(Şekil 3 - 7).** Bu şekilde meydana gelen yeni DNA molekülleri, hem birbirlerine hem de atasal DNA molekülüne benzerdirler. Bu şekildeki replikasyon modeli basit bir mekanizma gibi görünse de o, çok sayıda enzim ve diğer yönlendirici proteinlere gereksinim gösteren, kimyasal ve geometrik problemleri olan kompleks bir olaydır.



Şekil 3-7: DNA molekülünün replikasyonu (Hartl and Jones 1998'den).

3.2.4. DNA Transkripsiyonu (RNA'nın Sentezi)

Watson ve Crick, DNA'daki genetik bilginin bazların dizilişinde şifrelendiğini önermişlerdir. Ancak, bu şifrenin çözülmesi, yaklaşık 20 yıllık bir çalışmayı gerektirmiştir. Yapılan bir dizi araştırma, protein sentezinin DNA'nın bir bölgesi tarafından idare edildiğini, daha açık bir ifadeyle, proteinin genetik şifresinin DNA zinciri üzerindeki bir bölgede içerildiğini ortaya koymuştur. DNA zincirinde şifrelenmiş olan genetik bilgi (informasyon), linear bir düzende okunur ve DNA zincirinde yer alan ardışık her **kelime**, protein zincirine eklenecek bir sonraki kimyasal alt birimi, yani bir **amino asidi** şifreler. DNA zincirindeki her kelime birbirine komşu üç bazdan meydana gelir ve **genetik kod** ya da **genetik şifre** adını alır.

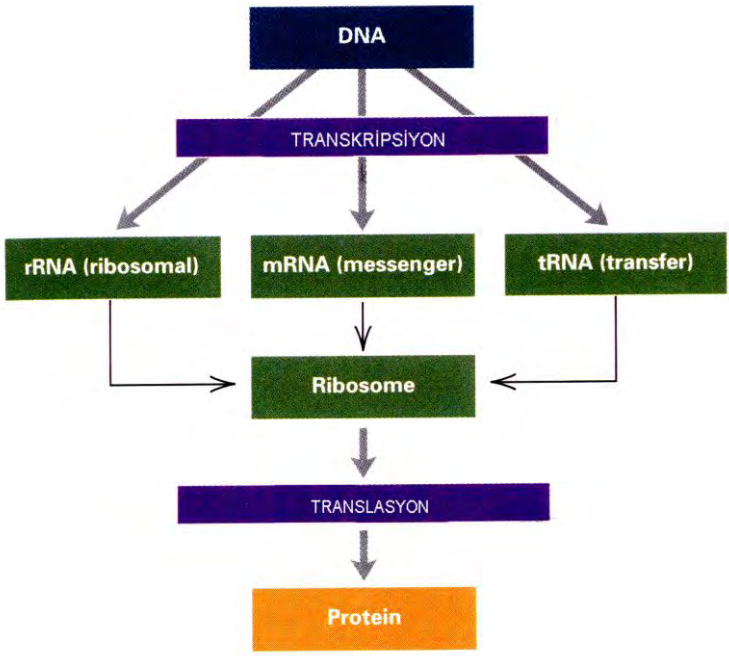
Örneğin, DNA zincirindeki **TAC kodunu** metionin (Met) amino asidini, **AAA** fenilalanini, **CCT** glisini (Gly) ve **CAG** valini (Val) şifreler. Genetik bilginin, DNA zincirindeki baz dizisinden **(sekansından)** proteinin amino asit dizisine (sekansına) nasıl transfer edildiği **Şekil 3 – 8**'de gösterilmiştir. DNA'nın "**RNA**"yı **(ribonüklik asidi)** ve RNA'nın da proteinleri şifrelediğini gösteren **Şekil 3 – 8**'deki şema, moleküler genetiğin **santral doğma**sı olarak isimlendirilir.

Santral dogmadaki temel olay, DNA'nın doğrudan doğruya proteini şifrelememesi, bunu **ribonükleik asit** (RNA) adı verilen bir molekülün aracılığıyla yürütmesidir. RNA'nın yapısı DNA'ya benzerdir, fakat onunla aynı değildir. DNA'nın yapısında deoksiriboz şekeri yer alırken, RNA'da **riboz** şekeri bulunur. RNA genellikle tek zincirli bir moleküldür ve DNA'daki timin nükleotidinin yerine RNA'da **Urasil** (**U**) nükleotidi yer almaktadır. Protein sentezine katılan ve her birisi farklı bir görevi yerine getiren üç tip RNA molekülü vardır.

a) **Messenger RNA (mRNA):** DNA'dan aldığı genetik bilgiyi ribozomlara götürür ve orada protein sentezi için kalıplık görevi yapar.

b) **Transfer RNA (tRNA):** Kendilerine özgü amino asitlere bağlanarak, protein sentezine katmak üzere onları ribozomlara taşır.

c) **Ribozomal RNA (rRNA):** İçerisinde protein sentezinin yürütüldüğü ribozomların başlıca bileşenidir.



Şekil 3 – 8: Moleküler genetiğin santral dogması. Genetik bilginin akışını gösteren bu şemada, DNA → RNA basamağı **transkripsiyon** ve RNA → Protein basamağı da **translasyon** olarak isimlendirilir.

Acaba niçin DNA doğrudan doğruya proteini şifrelememekte ve bunu RNA aracılığıyla yürüterek daha karmaşık bir yol izlenmektedir? RNA'nın bazı biyokimyasal özellikleri göstermektedir ki ilksel hayat formlarında RNA merkezi bir rol oynamaktaydı ve o enformasyon transferi ile protein sentezine kilitlenmişti. Dolayısıyla, günümüzde RNA'nın protein sentezine katılması, evrimin en eski basamaklarının bir reliktidir; yani o bir **moleküler fosil**dir.

İlksel hayat formlarında RNA'nın hem enformasyon (bilgi) taşıyıcısı hem de katalizör olarak kullanıldığı birçok gözlem tarafından desteklenmektedir. Bunlardan bir tanesi, DNA replikasyonunun düzenli bir şekilde başlayabilmesi için RNA molekülüne **(primer RNA)** gereksinim duyulmasıdır. İkincisi ise, bazı RNA moleküllerinin protein sentezinin önemli biyokimyasal reaksiyonlarında, katalizör olarak etki etmesidir. * İlksel hayat formlarının evrimi sırasında enformasyonu depo etme ve replikasyon fonksiyonu, RNA'dan DNA'ya devredilmiştir. Ayrıca, RNA'nın metabolizmadaki katalizörlük fonksiyonu da,

*Ayrıntılı bilgi için, bizim daha önce yayınlamış olan **Evrim** (Öğrenci Kitabevi Yayınları, 3. Baskı, Kırşehir, 2010) isimli kitabımıza bakınız.

RNA – yönetimli protein sentezinin evrimiyle, RNA'dan proteine devredilmiştir.

Genetik bilginin DNA'dan RNA'ya transfer edilmesi için, DNA'nın iki zinciri birbirlerinden ayrılır ve bu zincirlerden bir tanesi kalıp olarak kullanılmak suretiyle komplementer RNA molekülü sentezlenir. DNA'nın kalıp zincirinden RNA zincirinin sentezlenmesi olayı **transkripsiyon** (kopyalanma) olarak isimlendirilir. Bu şekilde sentezlenen RNA zincirindeki nükleotidlerin dizilişi, kalıp DNA zincirindeki bazların dizilişine komplementerdir; bu komplementerlikte DNA'daki adenine karşı urasilin gelmesi bir istisnadır. Yani diğer üç nükleotidden guanine karşı sitozin, timine karşı adenin ve sitozine karşı da guanin gelir. Sentezlenen RNA zincirinin yönü, kendisine kalıplık eden DNA zincirinin yönüne terstir. RNA zincirinin sentezi de DNA'da olduğu gibi 5' ucundan başlar ve 3' ucuna doğru ilerler. **(Şekil 3–9).**

3.2.5. RNA'nın Translasyonu (Protein Sentezi)

DNA'dan genetik bilgiyi alan mRNA'nın ribozomlar tarafından okunması ve bu sırada transfer RNA'ların getirdiği amino asitlerin sıraya sokulup birbirlerine **peptid bağlarıyla** bağlanması **translasyon** olarak isimlendirilir. Her ne kadar, amino asitlerin sıraya sokulması mRNA'daki bazların dizilişiyle sağlanmaktaysa da, aslında translasyonu gerçekleştiren moleküller tRNA molekülleridir. mRNA molekülü üçlü nükleotid grupları (kodon) halinde tercüme edilir. Farklı tRNA moleküllerinde, mRNA'daki her bir kodon ile eşleşebilen bir **antikodon** vardır. Protein sentezinin her basamağında, kendine özgü amino aside bağlanmış olan tRNA ribozoma gelerek oraya daha önceden yerleşmiş olan mRNA üzerindeki kendine uygun kodon ile eşleşir. Ribozomun mRNA üzerinde 5' ucundan 3' ucuna doğru hareket etmesiyle, bütün kodonlar teker teker okunur ve tRNA'lar tarafından getirilen amino asitler, peptid bağlarıyla birbirlerine bağlanarak protein zincirinin uzaması sağlanır. Ribozom, mRNA boyunca hareket edip onun kodonlarını teker teker okurken, üç stop (sonlandırma) kodonundan herhangi birine gelince polipeptid zincirinin sentezlenmesi durdurulur ve protein ribozomdan ayrılır. Anlaşılacağı gibi, bir polipeptid zinciri amino asitlerin birbirlerine rastgele bağlanmasıyla oluşmamakta, tam aksine onların sırası mRNA üzerindeki kodonlar tarafından belirlenmektedir. Böylece, DNA'daki genetik bilgi mRNA aracılığıyla polipeptid zincirine aktarılmaktadır. **(Şekil 3–9).**

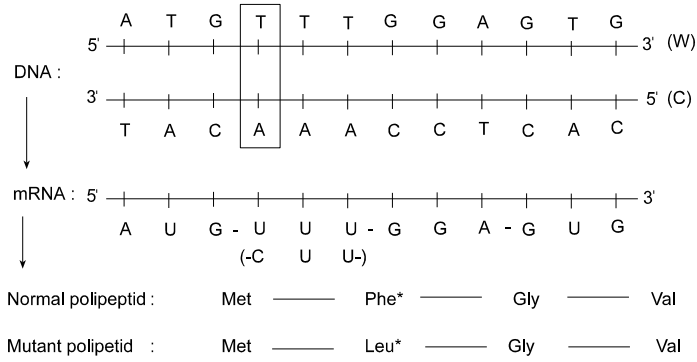
Eğer teknik olarak ifade edilirse, translasyon sonucunda meydana gelen amino asitler zinciri bir **polipeptid** olarak isimlendirilir. Bir polipeptid ile bir protein arasındaki fark, proteinin translasyondan sonra çeşitli polipeptid zincirlerinin bir araya gelmesi sonucunda oluşmasıdır. Bazı proteinler, aynı gen tarafından şifrelenmiş iki ya da daha fazla özdeş polipeptid zincirinin birleşmesiyle oluşurken, diğer bazıları, farklı genler tarafından şifrelenmiş iki ya da

daha fazla farklı polipeptid zincirinin birleşmesiyle oluşabilir. Örneğin, alyuvarlarda oksijen taşıyan **hemoglobin proteini** iki farklı gen tarafından şifrelenmiş dört polipeptid zincirinin bir araya gelmesiyle oluşmuştur. Bu zincirlerden iki tanesi α - globin geni tarafından şifrelenmiş α polipeptid zincirleri ve iki tanesi de β - globin geni tarafından şifrelenmiş β polipeptid zincirleridir.

3.2.6. Kalıtım Materyalinin Değişimi (Mutasyon)

Bir gende meydana gelen herhangi bir kalıtsal değişim **mutasyon** olarak bilinir. DNA'nın Watson Crick modeli dikkate alınarak kimya diliyle ifade edilirse, mutasyon DNA'nın nükleotid sekanslarında (dizilişinde) meydana gelen bir değişimdir. Değişim, dupleks molekülde bir nükleotid çiftinin yerine başka bir nükleotid çiftinin geçmesi gibi oldukça basit bir tarzda olabilir. Örneğin, dupleks moleküldeki A – T çifti yerine T – A, C – G ya da G – C baz çifti geçebilir. Bazı sekansındaki değişim, nükleotid çiftlerinin çıkması **(delesyon)** ya da eklenmesi **(insersiyon)** gibi daha kompleks de olabilir.

Mutasyonun olası sonuçlarından bir tanesi **Şekil 3 – 9**'daki gibi olabilir. Şekil 3 –9'da görülen DNA'nın Crick (C) zinciri mRNA'nın sentezlenmesi için kalıplık etmektedir. DNA'dan kopyalanan bu mRNA ribozom tarafından okunduğunda Met – Phe – Gly – Val. polipeptidi sentezlenmektedir. Eğer DNA molekülündeki çerçeve içerisine alınmış olan T – A baz çifti C – G nükleotid çiftine dönüşürse, bu dönüşümden sonra, yine Crick zincirinden kopyalanan mRNA'nın **(mutant mRNA)** ribozom tarafından okunması sonucu **mutant** Met – Leu* - Gly – Val. **polipeptid**i sentezlenir. Bu polipeptidin yapısı, önceki polipeptidden farklıdır.



Şekil 3 – 9: Transkripsiyon, translasyon ve mutasyon.

3.2.7. Genler Özellikleri Nasıl Belirlemektedir?

Moleküler genetiğin anahtar ilkesi santral dogmadır. Santral dogmaya göre, genler ile proteinler arasındaki ilişki kavramsal olarak basittir; ancak, genler ile bu genlerin kontrol ettiği özellikler arasındaki ilişki kesinlikle basit değildir.

Bir organizmanın herhangi bir özelliği birçok genin, biyolojik, kimyasal ve fiziksel etkenler gibi çeşitli faktörlerle etkileşimleri sonucunda meydana gelir. Dolayısıyla, genler ile özellikler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak;

a) Bir genin birden fazla özelliği etkileyebilmesi (pleiotropi),

b) Bir özelliğin birden fazla gen tarafından etkilenebilmesi (poligenik kalıtım),

c) Birçok özelliğin genlerle olduğu gibi çevresel faktörlerle de etkilenebilir olması, gibi nedenlerden dolayı zordur.

Bu üç konu ileriki bölümlerde ayrıntılı şekilde incelenecektir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜMLE İLGİLİ SORULAR VE PROBLEMLER

3.1. Aşağıdaki terimleri tanımlayınız ve çift haldeki terimlerin arasındaki farkı/ farkları belirtiniz:

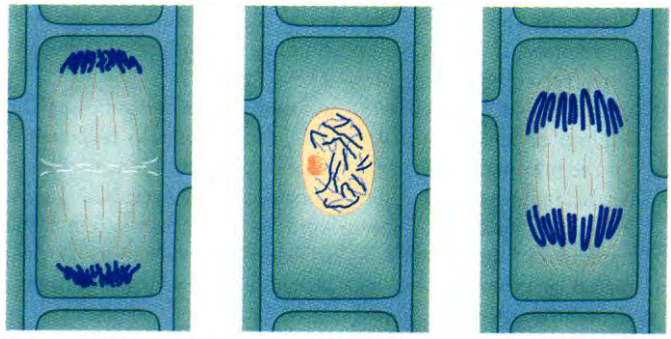
Bivalent ve tetrad

Haploid ve diploid

Homolog kromozomlar ve kardeş kromatitler

Sentromer	Mayosit
Kromatitler	Mikrotübül
Sitokinez	Mitotik iğ
İnterfaz	Sinaps

3.2. Aşağıda, soğanın kök hücrelerinde mitoz bölünmenin bazı safhaları görülmektedir. Hangi hücrenin, mitoz bölünmenin hangi safhasında olduğunu belirtiniz ve bu safhaları birbirinden ayırmakta hangi farklılıklardan yararlandığınızı yazınız.



(a) (b) (c)

3.3. Mitotik bir hücrenin,

a) Kardeş kromatitleri ilk kez hangi safhasında meydana gelir?

b) Kardeş kromatitleri ışık mikroskobu ile hangi safhasında görülebilir?

c) Kardeş kromatitleri hangi safhasında birbirlerinden ayrılır?

3.4. İnterfazdaki herhangi bir bitki hücresi 20 kromozoma sahiptir. Bu bitki hücresinin,

a) profaz b) metafaz c) anafaz d) telofaz

safhalarında kaç kromozom, kaç sentromer ve kaç kro-matidi bulunur?

3.5. Aşağıdaki olaylardan hangisinin mitozda, mayozda veya her ikisinde meydana geldiğini belirtiniz:

a) Kromozomlar başlangıç safhasından önce duplike olurlar.

b) Homologlar eşleşmeye (sinapsis) maruz kalırlar.

c) Her kromozom mitotik iğin ekvator bölgesinde bağımsız olarak dizilir.

d) Homologlar ayrılır ve karşıt kutuplara hareket ederler.

e) Diploid hücreler meydana gelir.

3.6. Bir bitkinin, mayoz bölünme geçirmeden hemen önce, her bir mayositinde 20 kromozom vardır. Bu bitkinin her bir hücresinde,

a) Profaz I'de

b) Metafaz I'de

c) Anafaz I'de

d) Telofaz I'in sonunda

e) Metafaz II'de

f) Anafaz II'de

g) Telofaz II'nin sonunda

kaç kromozom, kaç sentromer ve kaç kromatit bulunur?

3.7. a) 4 çift kromozoma

b) 8 çift kromozoma

sahip olan organizmalar tarafından kaç çeşit gamet meydana getirilir? (Bu soruyu, yalnızca bivalentlerin metafaz I'deki rastgele dizilişlerini dikkate alarak çözünüz**).**

3.8. Bir DNA molekülünün replikasyonunun sonucunda kaç tane DNA molekülü meydana gelir?

3.9. Translasyonda;

a) mRNA'nın

b) tRNA'ların

c) Ribozomların

rolü nedir?

3.10. Bir bakteriyofajdan izole edilen DNA % 28 A, % 28 T, % 22 G ve % 22 C içermektedir. Bu DNA molekülünün yapısı hakkında ne karar verirsiniz?

3.11. Bir bakteriyofajdan izole edilen DNA % 24 A, % 30 T, % 20 G ve % 26 C içermektedir. Bu DNA molekülünün yapısı hakkında ne karar verirsiniz?

3.12. Çift sarmal yapıdaki bir DNA molekülünün zincirlerinden birinin baz kompozisyonu % 24 A, % 28 T, % 22 G ve % 26 C'dir. Diğer zincirin baz kompozisyonu nedir?

3.13. Dupleks bir DNA molekülünün bir zinciri,

5′ - ATCGTATGCACTTTACCG – 3′

baz sekansına sahiptir. Diğer zincirin baz sekansı ve yönü nedir?

3.14. Aşağıda dupleks bir DNA molekülünün bir zincirinin komplementer RNA zinciri ile eşleşmiş durumu görülmektedir.

a) Hangi zincir RNA'dır? Alttaki mi yoksa üstteki mi? Niçin?

b) Baz çiftlerinden bir tanesi hatalı eşleşme göstermektedir. Bu baz çifti hangisidir?

5′ - AUCGGUUACAUUCCGACUGA – 3′

3′ - TAGCCAATGTAAGGGTGACT – 5′

3.15. mRNA molekülünün sentezi için kalıplık eden DNA zincirin baz sekansı

3′ - TACTATGCCAAGGCC – 5′

şeklindedir.

a) Bu DNA zincirinden kopyalanacak olan mRNA molekülünün baz sekansı ne olur?

b) Bu DNA zincirinin 3′ ucundan itibaren 6. nükleotid olan timin (T) delesyona uğrarsa, bu mutant zincirden kopyalanacak mRNA'nın nükleotid sekansı ne olur?

c) Bu her iki mRNA'nın ribozom tarafından ayrı ayrı okunmasıyla sentezlenecek polipeptid moleküllerinin amino asit dizilişleri ne olur? (Son şıkkı çözmek için Biyolojik Şifre tablosundan yararlanabilirsiniz.)

4. BÖLÜM

GENETİKTE OLASILIK VE UYGUNLUK TESTLERİ

Kalıtım mekanizmasının işleyişinin açıklanmasında, herhangi bir çaprazlamanın sonuçlarının önceden tahmin edilmesinde ve elde edilen çaprazlama sonuçlarının hangi kalıtım modeline uygun olduğunun kontrol edilmesinde büyük ölçüde olasılık hesaplamalarından yararlanılmaktadır. Bu nedenle, genetikte olasılığın büyük önemi vardır. Olasılık aslında bir ölçüm olayıdır ve genetikte genotip ve fenotiplerin ölçülmesi söz konusudur. Genlerin gametlere dağılması / gitmesi ve gametlerin bir araya gelerek yeni kombinasyonları meydana getirmesi belirli olasılıklar dahilinde olur.

İkinci bölümden anımsanacağı gibi, Mendel kalıtımın temel ilkelerini matematiksel bir model kullanarak açıklayabilmiştir. O, bir genin allellerinin ayrışımının ve allel olmayan genlerin bağımsız olarak gruplanmasının şansa bağlı bir olay olduğunu ortaya koymuştur. Dolayısıyla gamet oluşumu ve döllenme, madeni bir paranın havaya atıldıktan sonra yazı ya da tura gelmesi gibi bir şans oyununa benzetilebilir. Örneğin, bir monohibridin (Aa) allellerinden bir tanesinin herhangi bir gamete gitme şansı, havaya atılan madeni paranın yazı ya da tura gelme şansıyla aynıdır. Anlaşılacağı üzere bu şans (veya olasılık) % 50'dir. Öte yandan, iki monohibrid birey çaprazlandığı zaman (Aa x Aa), gametlerdeki alleller döllenme sırasında rastgele / şansa bağlı olarak bir araya gelir ve üç çeşit genotipi 1AA : 2Aa : 1aa oranında meydana getirirler. Bu olay da aynen 1 ve 2 şeklinde işaretlenen iki madeni paranın birlikte ha-

vaya atılmasıyla, yazı ve turanın rastgele kombinasyonu sonucu üç farklı durumu meydana getirmesi gibidir; bu üç farklı durum iki paranın da yazı gelmesi, birinin yazı diğerinin tura gelmesi veya her ikisinin de tura gelmesidir. Böylece, iki paranın birlikte havaya atılması sonucu meydana gelen üç farklı olayın oranı

1 (Y_1Y_2): 2 ($Y_1 T_2 + T_1 Y_2$): 1 ($T_1 T_2$) olur.

4.1. Olasılık (Probability)

Bir olayın olma **olasılığı** P(E) ile gösterilir ve şu şekilde hesaplanır:

E olayının meydana gelmesi için uygun olan durumların sayısı (a)

P(E) = ——————————————————————————

E olayının meydana gelmesi için uygun olan ve uygun olmayan bütün durumların sayısı (n)

Örneğin, havaya atılan tek bir madeni para, çok zayıf bir olasılıkla da olsa kenarı üzerine dik durması ihtimal edilirse, ya **yazı** (Y) ya da **tura** (T) tarafı üste gelecek şekilde yere düşecektir. Paranın 1 yazı ve 1 tura olmak üzere 2 yüzü olduğu için yazı gelme olasılığı

$$P(Y) = \frac{1}{1+1} = \frac{1}{2} = 0{,}50$$ olacaktır.

İki madeni paranın birlikte havaya atılmasında, birinin yazı, diğerinin tura gelmesi iki ayrı şekilde gerçekleşir. Buna göre, birinci para yazı, ikinci para tura gelebilir (Y_1T_2) veya ikinci para yazı, birinci para tura gelebilir (T_1Y_2). Burada, dört olası olayın ($Y_1 Y_2$, Y_1T_2, $T_1 Y_2$, $T_1 T_2$) eşit olasılıkla meydana gelmesi söz konusu olduğu için, iki para birlikte atıldığı zaman yazı – tura (YT) olayının olasılığı $\frac{2}{4} = \frac{1}{2} = 0{,}50$'dir.

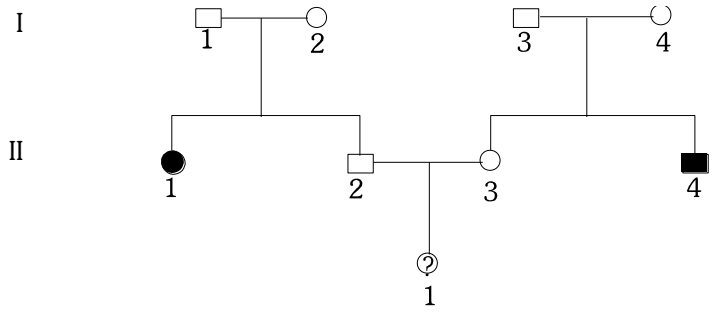
Eğer iki para 10 kez havaya atıldığı zaman üç keresinde Y_1T_2 ve üç keresinde de T_1Y_2 geliyorsa, o zaman YT'nin gözlenen frekansı $\frac{3}{10} + \frac{3}{10} = \frac{6}{10} = 0{,}60$ olur. Bu değer teorik olarak beklenen 0,50 değerine yakındır fakat ona eşit değildir. Ancak, iki paranın birlikte havaya atılması defalarca tekrar edilirse ve her seferinde YT'nin gözlenen nispi frekansı hesaplanırsa YT'nin gözlenen frekansının teorik olarak beklenen 0,50'ye yaklaştığı görülür. Bu sonuç, matematiksel ifadesiyle **büyük sayı kanunu** olarak bilinir. Buna göre, örnek büyüklüğü çok fazla genişlediği zaman, bir olayın gözlenen nispi frekansının

onun **teorik değerine** (olasılığına) yaklaşacağını ifade eder. Eğer örnek büyüklüğü küçülürse, gözlenen nispi frekans genellikle beklenen nispi frekansla aynı olmaz. Bu durum, yalnızca az sayıdaki denemelerle ilgili olup teorinin yanlış olduğu anlamına gelmez.

Bir olayın olasılığı hesaplanırken, bu olayla ilgili bütün bilinenler dikkate alınmalıdır. Örneğin bir erkek, kız kardeşinin **kistik fibrizois**li olduğunu **(otozomal resesif bir gen tarafından meydana getirilen bir kas hastalığı)** ve kendisinin bu hastalığı meydana getiren genin bir allelini taşıyıp taşımadığını, daha doğrusu taşıma olasılığını öğrenmek istemektedir. Söz konusu erkeğin kız kardeşinin bu resesif hastalığa sahip olması, onların ebeveynlerinin her ikisinin de heterozigot (Aa) olduğunu gösterir; ancak erkekte bu hastalık olmadığına göre onun genotipi **aa** değildir. O, ya **AA** veya **Aa** genotipinde olabilir fakat **AA** ya da **Aa** olma olasılığı eşit değildir. Aa x Aa evlenmesinde **A–** genotipinde bir çocuğun meydana gelme şansı 1AA : 2Aa şeklindeki iki olasılık dahilindedir. Söz konusu hastalık allelini taşıyan kişi **Aa** genotipinde olacağına göre, onun olasılığı,

$$P(Aa) = \frac{2Aa}{2(Aa) + 1AA} = \frac{2}{3} = 0{,}66 \text{ olur.}$$

Örnek Problem 4-1: Aşağıdaki pedigride koyu renkli olarak gösterilen bireyler **galaktozemi**li bireylerdir (Galaktozemi, galaktoz şekerini glikoza çeviren enzimin yokluğunda ortaya çıkan biyokimyasal bir hastalıktır).



a) Galaktozemi geni dominant mı yoksa resesif midir?

b) III – 1'deki yeni doğmuş kız çocuğunun söz konusu hastalığa sahip olma olasılığı (şansı) nedir?

Çözüm 4–1: (a) II–1 ve II–4 bireylerinin hastalıktan etkilenmiş olmaları, galaktozeminin resesif bir özellik olduğunu ve ebeveynlerinin de normal fakat taşıyıcı (Aa) olduğunu gösterir.

(b) Resesif özellikli bir çocuğun meydana gelme olasılığı, koşullu üç olasılığın sonucuna bağlıdır: (II –2'nin olasılığı Aa) x (II–3'ün olasılığı Aa) x (III–1'in olasılığı aa) = $\frac{2}{3}x\frac{2}{3}x\frac{1}{4}=\frac{4}{36}=\frac{1}{9}$'dur.

4.1.1. Olasılığın Temel Kuralları

Olasılık değerlerinin hesaplanmasında yararlanılan iki temel kural vardır. Bunların biri **toplama kuralı** ve ikincisi de **çarpım kuralı**dır.

4.1.1.1. Toplama Kuralı

Eğer $\mathbf{E_1}$ ve $\mathbf{E_2}$ karşılıklı olarak birbirlerini etkileyen (birinin oluşu diğerinin oluşunu engelleyen) olaylar ise, bu olayların her ikisinin birlikte olma olasılığı onların ayrı ayrı olma olasılıklarının toplamına eşittir. Yani;

$$P(E_1 \text{ veya } E_2) = P(E_1) + P(E_2)\text{'dir.}$$

Genetikte toplama kuralından yararlanılır. Örneğin, bir monohibrid çaprazlama sonucu meydana gelen yavruların 3/4'ü dominant fenotipli olduğu zaman, o toplama kuralı ile $\frac{1}{4}AA+\frac{2}{4}Aa=\frac{3}{4}$ şeklinde hesaplanır.

A– fenotipi, **AA** ya da **Aa** genotipleri tarafından sağlandığı ve bir bireyde bu genotiplerden sadece birinin bulunması nedeniyle, onlar karşılıklı etkileşen olaylardır ve onların olasılıkları toplanarak **A–** fenotipinin gerçekleşme olasılığı bulunur.

İnsanlarda normal işitme olayı, allel olmayan **A** ve **B** genlerinin bir arada bulunması durumunda (A – B–) gerçekleşir. Bunun dışındaki bütün genetik kombinasyonlar sağırlıkla sonuçlanır. Ebeveynlerin her ikisi de **AaBb** olduğu zaman, onların meydana getireceği çocukların arasında sağırlığın hangi oranda ortaya çıkacağı yine toplama kuralından yararlanarak hesaplanır. Sağır olma olayı **A – bb**, **aaB–** ve **aa** genotiplerinde görüleceğine göre, önce AaBbxAaBb çaprazlaması sonucunda bu genotiplerin hangi oranlarda ortaya çıkacağını belirlemek ve daha sonra da bunların oranlarını toplamak gerekir. AaBb x AaBb çaprazlamasının sonucu

$\frac{9}{16}$ A – B– : $\frac{3}{16}$ A – bb : $\frac{3}{16}$ aaB– : $\frac{1}{16}$ aabb açılımını verir. Onun içindir ki, bu gibi bir çaprazlama sonucu meydana gelecek tek bir yavrunun sağır olma olasılığı P(A–bb veya aa B– veya aabb) = P(A–bb) + P(aaB–) + P(aabb) = $\frac{3}{16} + \frac{3}{16} + \frac{1}{16} = \frac{7}{16} = 0{,}43$ 'tür.

4.1.1.2. Çarpım Kuralı

Eğer **E_1** ve **E_2** bağımsız olaylar ise (yani, birinin oluşu diğerinin oluşunu engellemiyorsa), bunların her ikisinin birlikte olma olasılığı, onların ayrı ayrı olma olasılıklarının çarpımına eşittir. Yani,

$$P(E_1 \text{ ve } E_2) = P(E_1) \times P(E_2)\text{'dir.}$$

Örneğin, iki madeni paranın birlikte havaya atılması olayında, birinin yazı ve diğerinin tura gelme olasılığı, $P(Y_1T_2)$, onların ayrı ayrı olasılıklarının çarpımının sonucudur. Buna göre,

$P(Y_1T_2) = P(Y_1) \times P(T_2)$'dir.

Benzer şekilde, bir birey tarafından meydana getirilecek olan belirli gamet tiplerinin beklenen oranları da çarpım kuralı ile hesaplanabilir. Örneğin, AaBbCcDd tetrahibrid bireyinin meydana getireceği bütün gametler arasında, **ABCd** genlerini bir arada bulunduran gametin oranı ne olur? Gen çiftleri bağımsız ayrışma gösterdiğine göre, her gen çifti ayrı ayrı dikkate alınarak her bir allelin frekansı belirlenir ve daha sonra ilgilenilen (ya da istenilen) allellerin oranları birbirleriyle çarpılarak istenilen kombinasyonun oranı bulunur. Her gen çifti ayrı ayrı dikkate alındığı zaman, bir çiftteki her allelin bir gamete gitme olasılığı 1/2'dir. Buna göre ABCd allellerinin aynı gamete gitmeleri olasılığı,

$$P(A \text{ ve } B \text{ ve } C \text{ ve } d) = P(A)\,P(B)\,P(C)\,P(d)$$

$$= \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2}$$

$$= \frac{1}{16}$$

4.1.2. Olasılık Dağılımları

Olasılık konusunda buraya kadar, tekli bir denemenin ya da çaprazlamanın olasılığının hesaplanması anlatılmıştır. Ancak, birçok genetiksel problemde, tekrarlamalı olaylarla ilgili olasılıkların hesaplanması da söz konusudur.

Rastgele değişkenlik gösteren X'in olası değerleri, tekabül ettikleri kendi P(x) olasılıkları ile beraber düz, grafik ya da denklem şeklinde gösterildiği zaman, ortaya çıkan ilişki **olasılık dağılımı** olarak isimlendirilir. Genetikte birçok farklı olasılık dağılımı modeli kullanılmakla beraber, burada yalnızca **binomial, multinomial ve Poisson dağılımı** modelleri ele alınacaktır.

4.1.2.1. Binomial Dağılım

Binomial dağılım genetikte yaygın bir şekilde kullanılan ve verileri sayımla belirtilen (kesikli) değişkenlerin dağılımıdır. Bir olayın olma olasılığı (P) büyük, toplam olay sayısı (n) küçük olduğu zaman toplam olasılık hesaplanırken kullanılır. Binomial dağılım, genetikte en çok bir ailenin dünyaya getireceği çocukların eşey durumlarının, hastalık taşıma durumlarının veya herhangi bir letal gen taşıma durumlarının olasılıklarının hesaplanmasında uygulanır. Toplam olay sayısı (n)'in küçük olması mantığı bu gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. Çünkü bir ailenin dünyaya getireceği çocuk sayısı hiçbir zaman 100 ya da 1000 rakamları ile ifade edilmez fakat resesif bir geni taşıma olasılığı 1/100 hatta 1/1000 olabilir.

Binomial dağılımda incelenen olaylar birbirinin oluşunu etkilemediği için bağımsız ve aynı zamanda birbirini tamamlayan olaylardır. Bu olaylardan biri **istenen olay** (p) ve diğeri de **istenmeyen olay** (q)'dır. Her zaman için bu iki olayın olasılıkları toplamı, yani $p + q = 1$'dir. Örneğin, eşey belirlenmesinde incelenen bireyin erkek olması isteniyorsa, seçilen bireyin erkek olma olasılığı **p** ile kız olma olasılığı ise **q** ile gösterilir.

Bir çocuğun doğuştan kız ya da erkek olma şansı 1/2 olduğu için, bir ailenin doğuracağı üç çocuğunda kız olma olasılığı $1/2 \times 1/2 \times 1/2 = \frac{1}{8}$'dir. Üç çocuklu ailelerde, doğacak çocukların eşey oranıyla ilgili olasılıkların dağılımı,

KKK KKE KEE EEE

KEK EKE

EKK EEK

$$\left(\frac{1}{2}\right)^3 + \left[3\left(\frac{1}{2}\right)^2\left(\frac{1}{2}\right)\right] + \left[3\left(\frac{1}{2}\right)\left(\frac{1}{2}\right)^2\right] + \left(\frac{1}{2}\right)^3 =$$

$$\frac{1}{8} + \frac{3}{8} + \frac{3}{8} + \frac{1}{8} = \frac{8}{8} = 1$$

şeklindedir. Bu tarz bir dağılım, $(p+q)^{n(=3)}$ binomunun açılımı olup **p** kızların doğma olasılığını, **q** erkeklerin doğma olasılığını ve **n**(=3) ise kız ve erkek olma durumlarının toplam sayısını göstermektedir. Verilen bir $(p+q)^n$ binomunun açılımı şu şekilde yapılır.

a) Seçilen binomun üssü, yani n paralar, bireyler vs. ilgilenilen şeylerin sayısını gösterir. Örneğin, iki para için $(p+q)^2$, dört para için $(p+q)^4$ binomu kullanılır. Bu tür olaylarda, atış sayısı değişse bile binomial üs (n) değişmez. Bu prensip, bir ya da daha fazla fenotipik özellik gösterseler bile n sayıda çocuğa sahip aileler için de uygulanır.

b) Binom açılımındaki terim sayısı (n+1)'e eşittir. Örneğin, $(p+q)^2$ açılımında, $p^2+2pq+q^2$ olmak üzere üç terim vardır.

c) Her terimde p ve q harfleri bulunur. Birinci terimde p'nin üssü n'e eşittir, q'nun üssü sıfır olduğu için yazılmaz. Son terimde de q'nun üssü n'e eşittir, p'nin üssü sıfır olduğu için yazılmaz. Diğer taraftan, birinci terimden sonra gelen terimlerde, sırasıyla p'nin üssü n'den 1 azalırken q'nun üssü 1'den n'e doğru yükselir. Bundan başka, her terimdeki üslerin toplamı n'e eşittir.

d) Birinci terimin kat sayısı 1 olduğu için yazılmaz; son terimin kat sayısı da 1 olduğu için yazılmaz. Diğer terimlerin kat sayıları şu formüle göre bulunur:

$$\frac{\text{Bir önceki terimin katsayısı X Bir önceki terimdeki a'nın üssü}}{\text{Bir önceki terimin sıra sayısı}}$$

Bu genel açıklamadan sonra $(p+q)^3$ binomuna yeniden dönülürse, onun açılımı,

$$(p+q)^3 = p^3 + 3p^2q + 3pq^2 + q^3$$

şeklinde elde edilir. Bu açılım (dağılım)da, her terimin önündeki katsayılar her bir eşey dağlımı için düzenli doğumların olası sayılarıdır. Terimlerin kendileri ise, belirli sayıda çocuğa (örnekte 3) sahip ailelerde kaç kız ve kaç erkek çocuğun (örneğin p^2q = 2 kız ve 1 erkek) olduğunu göstermektedir. Örneğin, üç çocuklu bir ailede 2 çocuğun kız v e 1 çocuğun erkek olduğunu gösteren

terim, yukarıdaki açılımda ikinci terim olan p^2q terimidir; dolayısıyla 2 kız ve 1 erkek çocuk olma olasılığı da $3\left(\frac{1}{2}\right)^2\left(\frac{1}{2}\right)=\frac{3}{8}$'dir.

Binom açılımında kat sayı hesabı **Paskal üçgen**inden yararlanılarak da yapılabilir. Bu kuralda, her bir kat sayı, bir üst sıradaki iki sayının doğrudan toplamıyla elde edilir. Örneğin $(a+b)^6$ binomunun açılımından ede edilecek terimlerin kat sayıları aşağıdaki gibi olacaktır.

n = 0 1

n = 1 1 1

n = 2 1 2 1

n = 3 1 3 3 1

n = 4 1 4 6 4 1

n = 5 1 5 10 10 5 1

n = 6 1 6 15 20 15 6 1 $= (a+b)^6$

Binominal dağılımın uygulandığı olaylarda, olasılıkların hesaplanması için iki ayrı yol izlenir. Bunlardan birincisi **Paskal üçgeni yöntemi** ve ikincisi de **permütasyon yöntemi**dir.

4.1.2.1.1. Paskal Üçgeni Yöntemi

Bu yöntemde $(p+q)^n$ binomunda **n**'in isabet ettiği Paskal basamağı, p+q açılımına katsayı olarak verilir. n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 vs. olduğu zaman hangi katsayıların elde edileceği yukarıda verilmişti.

Örneğin, bir ailenin sahip olduğu 5 çocuktan 2 tanesi renk körüdür. Bu 5 çocuk arasından rastgele seçilen 3 çocuktan 1 tanesinin renk körü olma olasılığı nedir? Önce renk körü olma olasılığı p'nin $\frac{2}{5}=0{,}40$ ve p + q = 1'den

q = 1 – 0,40 = 0,60 (normal görüşlü) bulunur.

$(p+q)^3 = 1p^3 + 3p^2q + 3pq^2 + 1q^3$ açılımında, uygun terim olan $3pq^2$'de p ve q'nun değerleri yerine konursa,

$3[(0,40 . (060)^2] = 0,432$ (% 43) olarak bulunur.

4.1.2.1.2. Permütasyon Yöntemi

Burada, öncelikle faktöriyel kavramına açıklık getirmekte yarar vardır.

a) **n** elemanlı kümenin **n**'li permütasyonlarının sayısı P(n.n)= n!'dir.

b) P(n,r) = **n** elemanlı kümenin **r**'li permütasyonlarının sayısıdır,

P(n,r) = n.(n–1). (n–2) ..... (n–r+1) olup **n**'den 1'er eksiltilerek **r** tane çarpan yazılır.

Örneğin, A, G, T ve C bazlarının kaç farklı şekilde dizileceği

P(4,4) = 4! = 4x3x2x1 = 24 olarak hesaplanır.

Bu yöntem, verilen dört çeşit bazın tamamını içermeyen baz sekansları (dizilişleri) halinde istendiğinde de kullanılabilir. Örneğin, 8 baz içeren bir sıralanış 3'lü gruplar halinde kaç farklı şekilde oluşturulabilir?

$$P(8,3) = \frac{8!}{(8-3)!} = \frac{8x7x6x5x4x3x2x1}{5x4x3x2x1} = 336$$

farklı şekilde oluşturulabilir.

Örneğin, bir ailenin sahip olduğu 5 çocuktan 2 tanesi renk körüdür. Bu 5 çocuk arasından rastgele seçilen 3 çocuktan 1 tanesinin renkkörü olma olasılığı nedir? sorusuna tekrar dönülürse, çözüm için

$$P\binom{n}{r}p^r q^{n-r} \qquad r = 0, 1, 2, ... n$$

formülünün açılımından,

$P(r) = \frac{n!}{(n-r)!\,r!}\,p^r q^{n-r}$ elde edilir.

Bu formülde **n**: toplam olay sayısı,

r: istenen olayın oluş sayısı,

n – r: istenmeyen olayın oluş sayısı,

p: istenen olayın oluş olasılığı,

q: istenmeyen olayın oluş olasılığı,

!: faktöriyeldir.

sorulan soruda;

n = 3; istenen olay sayısı 1; istenmeyen olay sayısı 2; $p = \frac{2}{5} = 0{,}40$; q = 1–0,40 = 0,60'dır.

Bu değerler yukarıdaki formülde yerine konulursa,

$$P(r) = \frac{3!}{(3-1)!\,1!}(0{,}40)^1\,(0{,}60)^{3-1}$$

$$= \frac{3x2x1}{(2x1)(1)}(0{,}40)(0{,}60)^2$$

$$= \frac{3x2x1}{2x1}(0{,}40)(0{,}36)$$

$$= 3[(0{,}40)\ (0{,}36)]$$

= 0,432 (%43) olarak bulunur.

Görüldüğü gibi, paskal üçgeni yönteminde kullanılan $3pq^2$ ifadesinin katsayısı, yani 3 rakamı P(r) açılımının $\frac{n!}{(n-r)!\,1!}$ kısmı ile aynıdır, yani bu kısmın değeri de 3'tür. Anlaşılacağı gibi, Paskal yöntemi permütasyon yönteminin daha pratik şeklidir.

Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, doğru hesaplandığı sürece, söz konusu olayın olma olasılığı aynıdır.

Örnek Problem 4–2: Her ikisi de resesif galaktozemi geninin (a) taşıyıcısı olan bir çiftin meydana getirecekleri 5 çocuktan dördünün normal birinin galaktozemili olma olasılığı nedir?

Çözüm 4 – 2: Anne ve baba heterozigot olduklarına göre;

♀ Aa x ♂ Aa

1/2 A, 1/2a; 1/2A, 1/2a

$$F_1 : \underbrace{\frac{1}{4}AA : \frac{2}{4}Aa}_{3/4\,\text{Normal}} : \underbrace{\frac{1}{4}aa}_{1/4\,\text{Galaktozemi}}$$

Bu çaprazlamada normal çocukların meydana gelme olasılığı $(p) = \frac{3}{4}$ ve galaktozemili çocukların meydana gelme olasılığı $(q) = \frac{1}{4}$'tür.

Problemin bundan sonraki kısmı, ya Paskal üçgeni yöntemiyle ya da permütasyon yöntemiyle çözülebilir.

a) Paskal üçgeni yöntemine göre p^4q teriminin katsayısı bulunur ki bu sayı 5'tir ve p ve q'nun yukarıda bulunan değerleri yerine konur.

Buna göre, P(N,G) $5p^4q$

$$= 5\left(\frac{3}{4}\right)^4\left(\frac{1}{4}\right)$$

$$= 5\left(\frac{81}{256}\right)\left(\frac{1}{4}\right)$$

$$= \frac{405}{1024} \text{ veya}$$

= 0,39 olarak bulunur.

b) Permütasyon yöntemine göre çözülürse,

Toplam olay sayısı (n) = 4+1 = 5

İstenen olay sayısı (r) = 4

İstenmeyen olay sayısı (n–r)= 1

İstenen olayın oluş olasılığı $(p) = \frac{3}{4}$

İstenmeyen olayın oluş olasılığı $(q) = \frac{1}{4}$

olduğuna göre,

$P(r) = \frac{n!}{(n-r)!\,r!}(p^r)(q)^{n-r}$ formülünde yukarıdaki değerler yerine konulursa,

$$P(r) = \frac{5!}{(5-4)!4!}\left(\frac{3}{4}\right)^4\left(\frac{1}{4}\right)^{5-4}$$

$$P(r) = \frac{5x4x3x2x1}{(1)(4x3x2x1)}\left(\frac{81}{256}\right)\left(\frac{1}{4}\right)$$

$$P(r) = \frac{5x4x3x2x1}{4x3x2x1}\left(\frac{81}{1024}\right)$$

$$= 5\left(\frac{81}{1024}\right)$$

$$= \frac{405}{1020}$$ veya

= 0,39 olarak hesaplanır.

4.1.2.2 Multinomial Dağılım

Binomial dağılımda bir olayın yalnızca iki alternatifi (istenen ve istenmeyen) vardır. Ancak, birçok genetiksel problemde, bir olay için ikiden fazla alternatif söz konusu olmaktadır. Örneğin, bir monohibrid çaprazlama sonucu oluşan 1AA : 2Aa : 1aa yavrularının olasılığıyla ilgili üç alternatif söz konusu iken, bir dihibrid çaprazlamanın sonucunda oluşan 9A – B – : 3A – bb : 3aa B–:

1aabb yavrularının olasılığıyla ilgili dört alternatif söz konusudur. Bu gibi durumlarda binominal model her bir olay için ikiden fazla alternatifi kapsayacak şekilde genişletilir ve olasılık $(p+q+r....)^n$ multinomial açılımına göre hesaplanır ki burada da

$p + q + r = 1$'dir.

Multinomial dağılım ile ilgili olasılık denklemi,

$$P(x,y,z,.....)= \frac{n!}{x!y!z!.....} p^x q^y r^z ..... \text{ şeklinde verilir.}$$

Bu denklemde $x + y + z ..... = n$'dir. Böylece, Aa x Aa çaprazlamasının meydana getireceği 4 kardeş arasında 1AA, 2Aa, 1aa çocuklarının olma olasılığı

$$\frac{4!}{1!2!1!}\left(\frac{1}{4}\right)^1\left(\frac{1}{2}\right)^2\left(\frac{1}{4}\right)^1 = 0{,}1875$$ olarak hesaplanır.

Benzer şekilde, AaBb x AaBb çaprazlamasının meydana getireceği 16 kardeş arasında9A – B–, 3A – bb, 3aaB–, ve 1aabb çocuklarının olma olasılığı da

$$\frac{16!}{9!3!3!1!}\left(\frac{9}{16}\right)^9\left(\frac{3}{16}\right)^3\left(\frac{3}{16}\right)^3\left(\frac{1}{16}\right)^1 = 0{,}0244$$

olarak hesaplanır.

4.1.2.3. Poisson Dağılımı

Poisson dağılımı da binomial dağılım gibi sayımla belirtilen (kesikli) değişkenlerin dağılımıdır. İki dağılım arasındaki tek fark, Poisson dağılımının, bir olayın oluş olasılığının (p) küçük **n**'in büyük olması durumunda kullanılmasıdır. Poisson dağılımının diğer dağılımlardan bir farkı da defalarca tekrarlanan olayların ortalamasının alınarak, olayın söz konusu zamanda belirtilen sayıda gerçekleşme olasılığının hesaplanmasında kullanılmasıdır. Poisson dağılımı,

$$P(r) = \frac{\overline{X}^r}{r!} e^{-x}$$

formülüyle verilir.

Bu formülde,

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

r: İstenen olayın oluş sayısı

e^{-x}: üstel fonksiyon (ilgili değerler **Tablo 4–1**'de verilmiştir).

!: faktöriyel'dir.

Genetikte Poisson dağılımı, nadir görülen olaylarla ilgilenildiği zaman kullanılır.

Örnek Problem 4–3: 700 canlı doğumdan 1 tanesinde (1/700) down sendromlu (az rastlanılan bir kromozomal anormallik) bir çocuk dünyaya gelmektedir ve bu durum rastgele gerçekleşen bir olay gibi görülmektedir.

Eğer büyük bir şehrin hastanesinde her yıl 1400 doğum olayı gerçekleşiyorsa, bir yıl süresince bu hastanede down sendromlu bir (1) çocuğun dünyaya gelme olasılığı ne olur?

Çözüm 4 – 3: Bu soruda verilenlere göre, down sendromlu bir çocuğun olma olasılığı $(p) = \frac{1}{700}$ ve bir yılda down sendromlu olarak doğan ortalama çocuk sayısı $(\bar{x})$,

700 doğumdan 1 tanesi Down Sendromlu ise

1400 doğumdan $\bar{x}$ tanesi Down Sendromlu olur.

$$\bar{x} = \frac{1400}{700}$$

$\bar{x} = 2$ 'dir.

İstenen olay sayısı (r)= 1 olduğuna göre, istenen olasılık

$$P(r) = \frac{\bar{x}^{r}}{r!} e^{-x}$$

$$P(1) = \frac{(2)!}{1!}(0{,}135)^{*}$$

$= 2(0{,}135)$ $= 0{,}27$ olarak hesaplanır.

---

* $e^{-x} = 0{,}135$ değeri, Tablo 4–1'de X sütununda yer alan 2 rakamına e^{-x} sütununda karşılık gelen sayıdır.

Tablo 4 – 1: **Üstel Fonksiyonlar Tablosu**

x	e^x	e^{-x}	x	e^x	e^{-x}
.00	1.000	1.000	3.10	22.198	.045
.10	1.105	.05	3.20	24.533	0.37
.20	1.221	.819	3.30	27.113	.037
.30	1.350	.741	3.40	29.964	.033
.40	1.492	.670	3.50	33.115	.030
.50	1.649	.607	3.60	36.598	.027
.60	1.822	.549	3.70	40.447	.025
.70	2.014	.497	3.80	44.701	0.22
.80	2.226	.449	3.90	49.402	.020
.90	2.460	.0407	4.00	54.598	.018
1.00	2.718	.3678	4.10	60.340	.017
1.10	3.004	.333	4.20	66.686	.015
1.20	3.320	.301	4.30	73.700	.014
1.30	.669	.273	4.40	81.451	.021
1.40	4.055	.247	4.50	90.017	.011
1.50	4.482	.223	4.60	99.484	.010
1.60	4.953	.202	4.70	109.947	.009
1.70	5.474	.183	4.80	121.510	.008
1.80	6.050	.165	4.90	134.290	.007
1.90	6.686	.150	5.00	148.413	.007
2.00	7.389	.135	5.10	164.022	.006
2.10	8.166	.122	5.20	181.272	.006
2.20	9.025	.111	5.30	200.337	.005
2.30	9.974	.100	5.40	221.406	.005
2.40	11.023	.091	5.50	244.692	0.04
2.50	12.182	.082	5.60	270.426	.004
2.60	13.464	.074	5.70	298.867	.003
2.70	14.880	.067	5.80	30.300	.003
2.80	16.445	.061	5.90	365.031	.003
2.90	18.174	.055	6.00	403.429	.002
3.00	20.086	0.50			

4.2. Uygunluk Testleri ve Khi – Kare Yöntemi

Diğer bilim dallarında olduğu gibi genetikte de bir denemenin gözlenen sayısal sonuçları, bazı hipotezlere göre beklenen teorik değerlerle karşılaştırılır. Yüzlerce, hatta binlerce bireyi ilgilendiren bir denemenin sonuçlarının oranları, beklenen oranları tam olarak yansıtmayabilir. Deneysel çalışma sonucu elde edilen ve beklenen oranlar arasındaki fark ya şansa bağlı olarak ortaya

çıkmış olabilir ya da denemenin ve hipotezin yanlış kurulmuş olmasından kaynaklanmış olabilir. İşte bu farkın hangi sebepten ileri geldiğini anlamak için **Khi – kare (x^2) Testi**ne başvurulur.

Khi – kare (x^2) değerinin hesaplanmasıyla ilgili formül şudur:

$$x^2 = \sum \left[\frac{(G - B)^2}{B} \right]$$

Burada G, gözlenen frekansları, B ise beklenen frekansları, Σ'de köşeli parantez içerisindeki bütün grupların toplamını gösterir. Gerek gözlenen frekanslar (G) gerek beklenen frekanslar (B), yüzde cinsinden değil gerçek sayılar olarak hesaplanır. Bunun dışında, her grubun en az 5 bireyle temsil edilmesi gerekir.

4.2.1. Khi – karenin Genetiğe Uygulanması

Melez bireyler çaprazlandıkları zaman, onların meydana getireceği yavru bireyler, hibridlik derecesine bağlı olarak belirli ayrışım oranları gösterirler. Ancak, teorik olarak beklenen bu fenotipik ayrışım oranları, deneysel olarak her zaman aynen elde edilmez. Deneysel olarak elde edilen oranların teorik olarak beklenen oranlardan farklı bulunması, daha önce de belirtildiği gibi, rastlantı sonucu olabileceği gibi deney koşullarının hatalı oluşundan ya da hipotezin yanlış kurulmasından da ileri gelebilir. Deneysel olarak elde edilen ayrışım oranlarının teorik olarak beklenen oranlara uygun olup olmadığı **x^2 – testi** ile kontrol edilir. Örnek olarak, 6. bölümde incelenen *trifolium*daki hidrosiyanik asit sentez olayı ele alınabilir. Bu bitkinin bazı ırkları HCN'yi sentezlemekte bazı ırkları ise sentezlememektedir. HCN maddesini sentezleyen ırk ile sentezlemeyen ırkın çaprazlamasıyla meydana gelen F_1 bitkileri kendileştirildiğinde F_2'de 351 tane HCN pozitif ve 256 tane de HCN negatif birey elde edilir. Deneysel olarak elde edilen bu ayrışım oranının teorik olarak beklenen 3: 1 oranına uygun olup olmadığı x^2 yöntemiyle kontrol edilirse;

a) Önce F_2'deki bütün bireyler toplanır (351 + 256 = 607),

b) Elde edilen bu toplam sayı, beklenen teorik kombinasyon sayısının toplamına (3+1 = 4) bölünür (607)/4 = (151,7)

c) Bölme işlemi sonucu elde edilen 151, 7 sayısı, teorik olarak beklenen 3 : 1 oranında 1 rakamıyla temsil edilen bireylerin sayısını göstermektedir. F_2'de beklenen diğer bireylerin sayısı 3 x 151,7 = 455,1'dir.

d) x^2 tablosu çizilir ve tablo üzerinde gerekli işlemler yapılarak **Σx^2** değeri bulunur.

	Özellikler		
	HCN pozitif	**HCN negatif**	**Toplam**
Gözlenen (G)	351,0	256,0	607,0
Beklenen (B)	455,1	151,7	606,8
G – B	–104,1	104,3	
$(G-B)^2$	10838,8	10870,4	
$\frac{(G-B)^2}{B}$	24	71,7	95,5
$\Sigma x^2 = \Sigma \frac{(G-B)^2}{B}$			95,5

Görüldüğü gibi toplam x^2 değeri 95,5'tir.

e) Deneme materyalinin serbestlik derecesi (S.D.) bulunur. Serbestlik derecesi farklı fenotipik grupların (burada HCN pozitif ve HCN negatif olmak üzere 2 grup vardır) sayısında (N) 1 rakamı çıkarılarak bulunur. Bu nedenle incelenmekte olan örnekte S.D = 2–1 = 1'dir.

f) x^2 dağılımı tablosundan **(Tablo 4–2)**, 1 serbestlik derecesinin hizasındaki toplam x^2 değeri olan 95.5 bulunur ve bunun hangi olasılık (P) değerine karşılık geldiğine bakılır.

g) Eğer Σx^2 değerinin tekabül ettiği **P** olasılık değeri 0,05'ten küçükse ya da ona eşitse, gözlenen ve beklenen oranlar arasındaki fark önemlidir. Eğer, **P** olasılık değeri 0,05'ten büyükse fark yalnızca tesadüfen ortaya çıkmıştır ve önemli değildir. İncelenen örnekte, x^2 dağılım tablosunda **(Tablo 4–2)**, 1 serbestlik derecesinin hizasında 95,5 değeri hiç bulunmamakta, fakat en küçük olasılık değeri olan % 1'in altında 6,635 sayısı görülmektedir. Bunun anlamı, gözlenen ve beklenen değerler arasındaki farkın çok büyük olduğu, yani farkın çok önemli olduğudur. Dolayısıyla, *trifolium*da HCN pozitif: HCN negatif oranı, 3 : 1 oranına uymamaktadır. Demek ki, söz konusu özelliğin kalıtımı basit bir monohibrid çaprazlamaya göre olmamaktadır. 6. Bölümde, konu ele alındığında görüle-

cektir ki, bu kalıtımda **epistasi** söz konusudur ve bir gen çifti yerine iki gen çifti rol oynamamaktadır.

Tablo 4 – 2: *x^2 Dağılım Tablosu*

S.D	p=%90	%80	%70	%50	%30	%20	%10	%5	%2	%1
1	00158	0,0642	0,148	0,455	1,074	1,642	2,706	3,841	5,412	6,635
2	0,211	0,445	0,713	1,386	2,408	3,219	4,605	5,824	7,824	9,210
3	0,584	1,005	1,424	2,366	3,665	4,642	6,251	7,816	9,837	11,345
4	10064	1,649	2,195	3,357	4,878	5,989	7,779	9,488	11,345	13,277
5	1,610	2,343	3,000	4,351	6,064	7,289	9,236	11,070	13,338	15,086
6	2,204	3,070	3,828	5,348	70231	8,558	10,645	12,592	15,033	16,912
7	2,833	3,822	4,671	6,346	8,383	9,803	12,017	14,067	16,067	18,475
8	3,490	4,594	5,527	7,344	9,524	11,030	13,362	15,507	18,168	20,090
9	4,163	5,380	6,393	8,343	10,556	12,242	14,684	16,919	19,679	21,666
10	4865	6,179	7,267	9,342	11,781	13,442	15,987	18,307	21,161	23,209

Örnek Problem 4–4: İki dihibrid *drosophila* arasında yapılan çaprazlama sonucunda toplam 240 yavru meydana gelmiştir ve bunların oranı 143 A – B – : 36A – bb: 49aaB –: 12 aabb şeklindedir. Bu dağılımla ilgili hipotez **iki gen çiftinin bağımsız ayrışmasıdır.** Bu hipotezin doğru olup olmadığını x^2 – testiyle kontrol ediniz.

Çözüm 4–4: İki gen çiftinin bağımsız ayrışması, bu dört grup fenotipin 9 : 3 : 3 : 1 oranını öngörür. Öyle ise, problemde verilen açılımın (gözlenen değerlerin) 9 : 3 : 3 : 1 oranına uyup uymadığını araştırmak gerekir.

Önce beklenen değerler bulunur. (9+3+3+1) = 16

$$\frac{240}{16} = 15$$

A – B – : 9x15 = 135

A – bb : 3x15 = 45

aa B – : 3 x 15 = 45

aabb : 1 x 15 = 15

	Fenotipler				
	A–B–	A–bb	aaB–	aabb	**Toplam**
Gözlenen (G)	143	36	49	12	240
Beklenen (B)	135	45	45	15	240
G – B	8	–9	4	–3	
$(G–B)^2$	64	81	16	9	
$\frac{(G-B)^2}{B}$	64/135 = 0,47	81/45= 1,80	16/45 = 0,35	9/15= 0,60	3,22
Σx^2					3,22

S.D.= 4–1 = 3'tür.

Σx^2 = 3,22 değerinin Tablo –2'de tekabül ettiği **P** olasılık değeri % 50 – % 30 arasındadır.

Dolayısıyla gözlenen ve beklenen oranlar arasındaki fark önemli değildir ($p > 0,05$). Yani 9 : 3 : 3 : 1 hipotezi doğrudur.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜMLE İLGİLİ PROBLEMLER

4.1. Karı kocanın her ikisi de otozomal resesif bir hastalık geninin taşıyıcısıdır ve kendileri normaldir. Onlar iki çocuk yapmayı planlamaktadırlar. Buna göre aşağıdaki olayların her birinin olasılığını hesaplayınız:

a) İlk çocuğun galaktozemili olma olasılığı

b) Her iki çocuğun galaktozemili olma olasılığı,

c) İlk çocuğun galaktozemili fakat ikinci çocuğun normal olma olasılığı

d) Sadece bir çocuğun galaktozemili olma olasılığı

4.2.* a) üç gen çifti bakımından,

b) dört gen çifti bakımından,

c) beş gen çifti bakımından,

d) **n** gen çifti bakımından heterozigot olan

bir birey tarafından kaç çeşit farklı gamet grubu meydana getirilir?

4.3. a) üç gen çifti bakımından,

b) dört gen çifti bakımından,

c) beş gen çifti bakımından,

d) **n** gen çifti bakımından

heterozigot olan bir bitkinin kendileştirilmesiyle meydana gelecek olan yavru nesilde kaç farklı genotipik grup meydana gelir?

4.4. AabbCcddEe x aaBbccDdee çaprazlamasında A–B–C–D–E– yavrusunun meydana gelme olasılığı nedir?

4.5.* İnsanlarda albinizm ve kulak memesinin yapışık olması özelliklerinin her ikisi de resesif karakterlerdir. Normal pigmentasyonlu ve serbest kulak memeli ebeveynlerin albino ve yapışık kulak memeli bir çocukları dünyaya gelmiştir. Bu ebeveynlerin dünyaya getirecekleri ikinci çocuğun normal pigmentasyonlu ve serbest kulak memeli olma olasılığı ne olur?

4.6.* Fenilketonuri otozomal resesif bir gen tarafından kontrol edilen ciddi bir metabolik anormalliktir. Bu hastalık açısından normal olan bir çiftin (karı kocanın) fenilketonurili bir kızı ve normal bir oğlu vardır. Bu erkek çocuğun fenilketonuri allelinin taşıyıcısı (heterozigot) olma olasılığı nedir?

4.7. Bir önceki soruda, normal olan ebeveynlerden annenin babası fenilketonurili olursa, onların dünyaya getireceği ilk çocuğun söz konusu anormalliğe sahip olma olasılığı ne olur?

4.8.* Altı çocuklu bir ailede,

a) Dördünün kız, ikisinin erkek,

b) En azından dördünün kız,

c) Tamamının kız veya tamamının erkek

d) En fazla dördünün kız olma olasılıkları nedir?

4.9. Aleut olarak bilinen siyahımsı gri renkli çiftlik minki (vizonu) homozigot resesiftir. AA ve Aa genotipleri standart koyu kahverengini meydana getirmektedir. Aa x Aa çiftleştirmesi sonucu 8 (sekiz) yavru meydana gelmiştir.

a) Bu yavrulardan hiçbirinin aleut renginde olmama olasılığı nedir?

b) Aleut rengi için beklenen standart 3 : 1 dağılımının olasılığı nedir?

c) Bu yavrular arasında 1 : 1 dağılımının olasılığı nedir?

4.10.* Köpeklerde siyah renk (B–) kırmızı renge (bb), kısa kıl şekli (L–) de uzun kıl şeklinde (ll) dominanttır. Bu gen çifti bağımsız ayrışım göstermektedir. Siyah renkli – kısa kıllı iki dihibrid köpek arasında yapılan bir çiftleştirme sonucu 5 yavru oluşursa,

a) Bu yavrulardan 2 tanesinin siyah renkli kısa kıllı olma olasılığı ne olur?

b) Bu 5 yavrudan 2 tanesinin siyah renkli – kısa kıllı ve 1 tanesinin siyah renkli –uzun kıllı, 1 tanesinin kırmızı renkli – uzun kıllı ve 1 tanesinin de kırmızı renkli – kısa kıllı olma olasılığı ne olur?

4.11 İnsanlarda hemofili x'e bağlı resesif bir gen tarafından meydana getirilir. Fenotipik olarak normal olan bir çiftin (karı – kocanın) iki normal kızı ve bir tane de hemofilik oğulları dünyaya gelmiştir.

a) Her iki kız çocuğunun da taşıyıcı (heterozigot) olma olasılığı nedir?

b) Eğer bu kız çocukların bir tanesi büyüdüğünde normal bir erkek ile evlenir ve bir erkek çocuğunu dünyaya getirirse, bu çocuğun hemofilik olma olasılığı ne olur?

4.12.* Nadir görülen ve bir kromozomal anormallik sonucu meydana gelen ve hayatın ilk ayları içerisinde ölüme neden olan Edward sendromu yaklaşık 10.000 doğumdan 1 tanesinde görülmektedir. Populasyonda bu hastalığa sahip olarak doğmak rastgele bir olaydır. Büyük bir şehirde her yıl 10.000 çocuk doğuyorsa,

a) Bu şehirde her yıl Edward sendromlu olarak doğacak çocukların ortalama sayısı kaçtır?

b) Bu şehirde bir yıl içerisinde, bir çocuğun Edward sendromlu olarak doğması olasılığı nedir?

4.13. Kabak bitkisinde meyvenin rengi A ve B genlerinin karşılıklı etkileşimleriyle belirlenir. Renk beyaz (a – B – ya da A – bb), sarı (aaB–) veya yeşil (aabb) olabilir. Öte yandan, bu bitkide meyvenin şekli ise C ve D genlerinin karşılıklı etkileşimiyle belirlenir. Şekil disk (C–D–), küresel (C–dd ya da ccD–) veya uzun (ccdd) olabilir. Burada sözü edilen bütün gen çiftleri bağımsız ayrışma göstermektedir.

a) Beyaz renkli – küresel şekilli fenotipten kaç farklı genotip sorumludur?

b) Eğer beyaz renkli – disk şekilli tetrahibrid bir kabak bitkisi kendileşirse, meydana gelecek yavrular arasında sarı renkli - küresel şekilli olanların oranı ne olur?

c) Tetrahibrid çaprazlama tarafından meydana getirilen 16 yavru arasında, 12 tanesinin beyaz, 3 tanesinin sarı ve 1 tanesinin yeşil olma olasılığı ne olur?

4.14.* Domates bitkisinde, kırmızı meyve (A –) sarı meyveye (aa), uzun gövde şekli de (B–) kısa gövde şekline (bb) dominattır. Bu iki özellik bakımından dihibrid olan domates bitkileri arasında yapılan bir dizi çaprazlama sonucu şu yavru bireyler elde edilmiştir:

557 kırmızı renkli – uzun gövdeli

187 sarı renkli – uzun gövdeli

192 kırmızı renkli – kısa boylu

64 sarı renkli – kısa boylu

Khi – kare testini kullanarak, bu sonuçların bağımsız ayrışım hipotezine (yani 9: 3 : 3 : 1 oranına) uygunluğunu kontrol ediniz ve ulaştığınız sonucu belirtiniz.

4.15. Mendel tarafından elde edilen çaprazlama sonuçlarından iki tanesi, tekabül ettikleri teorik oranlarla birlikte aşağıda verilmiştir. Her bir çaprazlamanın sonuçlarını Khi – kare testiyle kontrol ediniz. Hipotezin kabulü ya da reddi için 0,05 önemlilik düzeyini kullanınız.

Çaprazlama	Sonuçlar	Hipotez
1. Yeşil tohumlu x sarı tohumlu	428 : 152	3 : 1
2. Yuvarlak – sarı x Buruşuk – yeşil	31 : 26 : 27 : 26	1 : 1 : 1 : 1

5. BÖLÜM

MULTİPLİ ALLELLER VE DOMİNANS İLİŞKİLERİ

Önceki bölümlerde tartışılmış olan kalıtım modellerinde, her genin yalnızca iki alternatif formu (A, a ya da B, b) bulunmaktaydı. Daha açık bir ifadeyle, özellikle diploid organizmalarda her bir özellik bir allel çifti ile kontrol edilmekteydi. Mendel yasalarının yeniden keşfedilmesinden sonra yapılan araştırmalar, bir genin allelik formlarının sayısının iki ile sınırlı olmadığını net bir şekilde ortaya koymuştur. Öyle özellikler vardır ki, aynı türe ait bireylerin oluşturduğu populasyonda söz konusu özelliği kontrol eden genin ikiden fazla alleli bulunmaktadır. Populasyon içerisinde bir genin üç ya da daha fazla alleli bulunuyorsa, bu alleller **multipli alleller** olarak isimlendirilir. Multipli allellerin populasyonda bazı kurallara uyduğu gözlenir. Buna göre;

a) Bir gamet, bir genin yalnızca bir tek allelini içerebilir,

b) Allellerin homolog kromozomların karşılıklı **lokuslarında** yer alması nedeniyle, herhangi bir organizma ya da hücre multipli allellerden yalnızca iki tanesini içerebilir,

c) Bir organizma populasyonu, herhangi bir sayıda allel içerebilir.

Bir populasyonda, örneğin bir **"A"** genin multipli allelleri bulunuyorsa, bunlar $\mathbf{A_1, A_2, A_3, \ldots\ldots\ldots A_n}$ şeklinde gösterilir. Diploid bireyde, multipli alle-

lin yalnızca iki tanesinin bulunabileceği göz önüne alınırsa, bunların A_1A_2, A_1A_4, A_2A_3 vs. şeklinde çeşitli genotipleri meydana getireceği anlaşılır. Dolayısıyla populasyonda, bir genin ikiden fazla allelinin bulunması olası genotiplerin sayısını önemli derecede arttıracaktır.

İkinci bölümden anımsanacağı üzere A, a gibi iki allel AA, Aa, aa şeklinde 3 çeşit genotip oluşturmaktadır. Bu iki allele üçüncü bir allelin eklenmesiyle (A_1, A_2, A_3 gibi) genotip sayısı 3'ten 6'ya çıkar. Bunun nasıl gerçekleştiği, aşağıda tartışılacak olan tavşanlarda kürk renginin kalıtımı konusunda açıklanacaktır.

5.1. Hayvan ve Bitkilerde Bazı Multipli Allel Örnekleri

Gerek hayvanlarda gerekse bitkilerde, multipli allel serisiyle kontrol edilen birçok özellik bilinmektedir.

5.1.1 Tavşanlarda Kürk Renginin Kalıtımı

Yabanıl tip tavşanın rengi sarı, gri ve siyah renkli bantların aynı tüy üzerinde oluşmasıyla meydana gelir. **Albino** tavşanlarda ise pigment maddesi oluşumu tamamen yok olmuştur. Homozigot yabanıl tip tavşan ile homozigot albino tavşanın çaprazlanmasından F_1'de tamamen yabanıl tipler, F_2'de ise 3: 1 oranında yabanıl ve albino tipler meydana gelmektedir. Bu sonuçlar, yabanıl tipin albinoluk üzerine tam dominant olduğunu gösterir.

Diğer bir tip, gümüşi – gri kürklü tavşan olup bunun tüylerinde sarı bant yoktur. Geriye kalan gri ve siyah bantların karışımı optik nedenlerle gümüşi – gri bir görünüm ortaya koymaktadır ve bu fenotipe sahip tavşanlar **çinçila** olarak adlandırılmaktadır. Homozigot yabanıl ve homozigot çinçila çaprazlamasından F_1'de hepsi yabanıl, F_2'de ise 3: 1 oranında yabanıl ve çinçila tipi yavrular elde edilmektedir. Bu durum, yabanıl renk özelliği ile gümüşi (çinçila) renginin birbirinin alleli ve yabanıl rengin gümüşi renk üzerine tam dominant olduğunu gösterir. Aynı şekilde, gümüşi ve albino çaprazlamasında da F_2'de 3 gümüşi ve 1 albino oranı görülmektedir. Yani gümüşi renk albinoluk üzerine tam dominantır.

Yabanıl, çinçila ve albino fenotiplerine ek olarak **himalaya** tipi denilen dördüncü bir fenotip daha bilinmektedir. Bu fenotipte vücudu örten kürkün her tarafı beyaz olmakla beraber kulaklar, burun, kuyruk ve ayaklar siyahtır. Albino tipinden farklı olarak gözlerde pigment oluşumu görülmektedir. Yapılan çaprazlama denemeleri, himalaya tipinin albinoluk üzerinde tam dominant fakat diğerlerine resesif olduğunu ortaya koymuştur.

Bu sonuçlara göre, yabanıl, çinçila, himalaya ve albino özelliklerini kontrol eden genler bir multipli allel serisi oluşturmaktadır. Bu alleller genel olarak C^+ (yabanıl), $\mathbf{C^{ch}}$ (gümüşi), $\mathbf{C^h}$ (himalaya) ve **c** (albino) şeklinde gösterilmektedir.

Anlaşılacağı gibi, bu alleller basit bir dominansi (dominantlık ilişkisi)

göstermektedir. Bu ilişki $C^+ > c^{ch} > c^h > c$ şeklinde özetlenebilir. Bu dört allelin meydana getirdiği on farklı genotipik kombinasyon ve dört farklı fenotipik grup **Tablo 5 – 1**'de görülmektedir.

Tablo 5 – 1: *Tavşanlarda vücut renklerine ait fenotip ve genotip ilişkileri*

Fenotipler	**Genotipler**
Yabanıl	$\mathbf{C^+C^+,\ C^+C^{ch},\ C^+C^h,\ C^+c}$
Çinçila	$\mathbf{C^{ch}C^{ch},\ C^{ch}C^h,\ C^{ch}c}$
Himalaya	$\mathbf{C^h\ C^h,\ C^h\ c}$
Albino	**cc**

Multipli allellerin sayısı ile onların oluşturacağı olası genotip sayısı arasındaki ilişki, allel sayısı **N** ile gösterilmek suretiyle şu şekilde ifade edilebilir. N sayıdaki allel farklı genotipler halinde bir araya toplandığı zaman, onlar **N** çeşit **homozigot** (her allel çeşidinden bir tane içeren) ve **N (N-1)/2** çeşit **heterozigot genotip** meydana getirir. N (N-1)/2 ifadesi, N sayıdaki farklı allelin aynı anda iki kere kombine olma tarzının sayısını veren formülden gelmektedir. Buna göre,

$$\frac{N!}{2!(N-2)!} = \frac{N(N-1)}{2} \text{ dir.}$$

Homozigot ve heterozigotların eklenmesiyle, **olası genotiplerin toplam sayısı,**

$$N + \frac{N(N-1)}{2} = \frac{\mathbf{N(N+1)}}{\mathbf{2}} \text{ olur.}$$

Örneğin, tavşanların kürk rengi kalıtımında olduğu gibi, multipli allel sayısı 4 olduğu zaman, toplam genotip sayısı,

$$\frac{N(N+1)}{2} = \frac{4(4+1)}{2} = 10 \text{ olur.}$$

Bunların dört tanesi homozigot (Çünkü N = 4'tür) ve altı tanesi de heterozigottur (**Tablo 5-1**'e bakınız).

Bu durum göz önüne alındığında, multipli allel sayısının artışına bağlı olarak **genetik çeşitliliğin** de artacağı kendiliğinden ortaya çıkar. Bir lokusta dört allel bulunduğunda 10 farklı genotip oluştuğuna göre, allel sayısı 10'a çıktığında olası toplam genotip sayısı,

$$\frac{N(N+1)}{2} = \frac{10(10+1)}{2} = 55$$ 'e yükselir.

Bunların içerisinde 10 tanesi homozigot ve 45 tanesi de heterozigottur.

Örnek Problem 5 – 1: Yabanıl tip bir dişi tavşan Çinçila tipi bir erkek tavşan ile çiftleştirilince, 2 yabanıl tip, 1 Çinçila tipi ve 1 tane de albino yavru meydana geliyor.

a)Ebeveynlerin genotipleri nedir?

b)Bütün yavruların genotiplerini bulunuz.

Çözüm 5 – 1 :

(a) Önce verilenlerden yararlanarak adı geçen bireylerin genotipleri yazılmaya çalışılır.

P : ♀ Yabanıl tip X ♂ Çinçila tipi

C^{+} - C^{ch} –

F_1 : 2 yabanıl : 1 çinçila : 1 albino

C^{+} - C^{ch} - cc

Albino fenotip resesif olup ancak homozigot durumda (cc) meydana gelebilir. Albino yavru resesif allellerinden birisini annesinden ve diğerini de babasından almak zorunda olduğuna göre, ebeveynlerin her ikisi de heterozigot olmalıdır. Öyle ise dişi ebeveyn $\mathbf{C^{+}c}$, erkek $\mathbf{C^{ch}c}$'dır.

(b) Yavruların genotiplerini bulmak için ebeveynlerin genotiplerini yazıp çaprazlamak gerekir.

P : ♀ C^+c x ♂ $C^{ch}c$

1/2 C^+, 1/2c ; 1/2C^{ch}, 1/2c

$$F_1 : \underbrace{\frac{1}{4}C^+C^{ch} : \frac{1}{4}C^+c}_{\frac{2}{4}\text{Yabanil tip}} : \underbrace{\frac{1}{4}C^{ch}c}_{\frac{1}{4}\text{çinçila}} : \underbrace{\frac{1}{4}cc}_{\frac{1}{4}\text{albino}}$$

Yabanıl yavrular : C^+c^{ch} , C^+c

Çinçila tipi yavru : c^{ch} c

Albino yavru : cc

5.1.2. *Drosophilada* Göz Renginin Kalıtımı

*Drosophila*da göz rengini kontrol eden genlerde de multipli allellik söz konusudur. Bu sinekte yabanıl göz rengi kırmızı olup bu rengi kontrol eden genin birçok defa mutasyona uğramasıyla, kırmızıdan beyaza doğru varyasyon gösteren çeşitli göz renkleri meydana gelmiştir. Yabanıl (kırmızı) göz rengi alleli $\mathbf{W^+}$ olup, bunun multipli allellerinden $\boldsymbol{w^a}$ kayısı, $\boldsymbol{w^c}$ mercan, $\boldsymbol{w^e}$ eozin ve **w** ise beyaz göz rengini meydana getirir. Esasında, *drosophila*daki göz rengi, bu allellerin kontrolünde sentezlenen pigment miktarına bağlıdır. Bu allelleri homozigot olarak taşıyan *drosophila*larda göz renkleri ve göreceli pigment miktarları, **Tablo 5-2**'de verilmiştir.

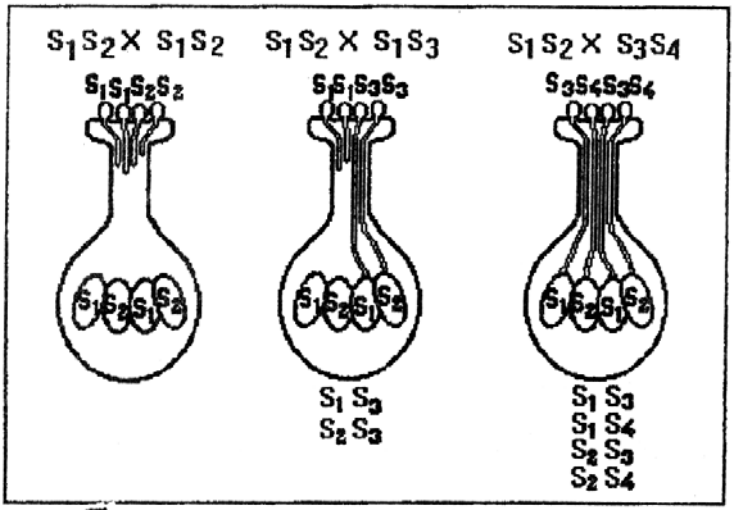
Tablo 5 – 2: *Drosophila melanogasterin çeşitli tiplerinde bazı allelleri homozigot durumunda taşıyan bireylerin göz renkleri ve pigment miktarları (Nolte'ye göre Stricberger 1979'dan).*

Genotip	Fenotip	Göreceli pigment miktarı
$\mathbf{W^+W^+}$	Kırmızı (Yabanıl tip)	0.9895
$\mathbf{w^cw^c}$	Mercan rengi	0.0798
$\mathbf{w^ew^e}$	Eozin rengi	0.0324
$\mathbf{w^aw^a}$	Kayısı rengi	0.0197
ww	Beyaz	0.0044

5.1.3. Bitkilerde Self Sterilite (Kendine Kısırlık)

Bitkilerde multipli allelliğin bilinen en iyi örneği **self sterilite** (kendine kısırlık) genleri **(S)**'dir. Yüksek organizasyonlu bitkilerin çoğu **hermafrodit**tir. Dolayısıyla bir çiçekte meydana gelen polenler, aynı çiçekteki yumurta hücrelerini döllyebilir (kendileşme). Bazı hermafrodit bitkilerde ise çeşitli mekanizmalarla kendileşmeye engel olunmaktadır. Böylece, aynı zamanda, genotipik olarak birbirlerine çok yakın bitkiler arasındaki döllenmeler de engellenebilmektedir. Bu mekanizmaların en etkilisi **self sterilite** olayıdır. Örneğin, *Nicotiana* (tütün) cinsinde kendine kısırlık, bir allel serisi tarafından kontrol edilmektedir. Bu alleller **S_1, S_2, S_3, S_4, ... S_n** harfleri ile gösterilir. Herhangi bir birey bu allellerden yalnızca iki tanesini bir arada taşıyacağı için bu karakter bakımından S_1S_2, S_1S_3, S_2S_4 ..... vs. gibi çok çeşitli genotipler oluşabilir.

Şekil 5 – 1'de görüldüğü gibi, bir tütün bitkisi **S_1S_2** genotipinde ise, polenleri ve yumurta hücrelerinin yarısı S_1, diğer yarısı ise S_2 allelini taşır. Böyle bir birey kendileştirilirse ya da tamamen kendi genetik yapısında olan başka bir bireyin polenleri ile tozlaştırılırsa, polenler stilusun diploid dokusu ile aynı kendine kısırlık allelini taşıdığından, dişi organın stigması üzerinde çimlenemezler; çimlenseler bile polen tüpleri çok yavaş büyüdüğünden yumurtaya ulaşamaz ve onu döllyemez. Döllenmenin engellenmesi, polen ile aynı S genine sahip olan stilusta, polenin çimlenmesini ya da polen tüpünün büyümesini önleyici maddelerin salgılanmasıyla gerçekleştirilmektedir. Örneğin, genotipi S_1S_3 bitki, genotipi S_2S_3 olan bir bitkisinin polenleriyle tozlaştırılırsa, S_3 polenleri yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı çimlenemezler. S_2 polenleri ise normal etkinliklerini gösterirler ve yumurta hücresini döllerler. Eğer, S_1S_2 bitkisi S_3S_4 bitkisinin polenleri ile tozlaştırılacak olursa, yumurta ve polenler tamamen farklı S allellerini taşıdıkları için normal döllenme olayı gerçekleşir. Anlaşılacağı gibi, self sterilite allelleri yalnızca bir bireyin kendileşmesine değil, aynı S allellerini taşıyan farklı bireyler arasındaki karşı döllenmeye de engel olmaktadır.



Şekil 5 – 1: Tütün bitkisinde kendine kısırlık (Bilge 1970'e göre Crane ve Lawrence'dan).

5.2. Dominansi

Mendel'in bezelyelerle yapmış olduğu çaprazlama denemelerinde, üzerinde durduğu bütün özellikler net bir dominantlık – resesiflik ilişkisi göstermekteydi. Ancak, günümüzde bezelyelerdeki buruşuk tohum şekline karşı yuvarlak tohum şekli gibi klasik bir özellik için bile, yuvarlak karakterin dominant olduğunu söylemek, olayı fazlaca basite indirgemektir. Çünkü yuvarlak tohum özelliği, tohumun fenotipi ile ilgilidir ve gerçekte bu tip tohumlar homozigot ve heterozigot olmak üzere iki tiptir. Genotipik olarak farklı olan bu iki tip tohum, dış görünüşleri (fenotipleri) bakımından tamamen benzer olmalarına karşın, tohumları mikroskop altında incelendiğinde, homozigot yuvarlak (**AA**) tohumlarının düzenli bir şekilde oluşmuş çok sayıda nişasta tanesi içerdiği, buna karşılık homozigot buruşuk (**aa**) tohumlarının yalnızca birkaç tane nişasta tanesi içerdiği görülür. Heterozigot yuvarlak (**Aa**) tohumların ise, nişasta tanelerinin sayısı bakımından bu ikisinin arasında olduğu görülür. Demek ki, homozigot yuvarlak tohumlar ile heterozigot yuvarlak tohumlar tohum şekli bakımından benzer olmalarına karşın, içerdikleri nişasta miktarı açısından benzer değildir. Burada olduğu gibi, aynı allel çiftinin bir özellik için tam **dominansi** (dominantlık) gösterdiği halde, diğer bir özellik için tam dominansi göstermediği genetikte sık görülen bir olaydır.

Yapılan biyokimyasal çalışmalar, glikoz gibi indirgenmiş şekerlerden (nişastanın öncül maddesi) **aminopektin** olarak bilinen nişastanın dallanmış formunun sentezlenmesi için **dallanma enzimi – I**'in gerekli olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, homozigot yuvarlak **(AA)** tohumlarının bu enzimi bol

miktarda içerdiği, homozigot buruşuk **(aa)** tohumların bu enzimi hemen hemen hiç içermediği, heterozigot yuvarlak **(Aa)** tohumlarının ise AA tohumlarınınkinin yarısı kadar enzim içerdiği de ortaya konulmuştur.

Nişastanın kolloid yapıda olup bol miktarda su tutması nedeniyle, bol miktarda nişasta içeren homozigot yuvarlak tohumlar yeterli miktarda su alıp şişerler ve yuvarlak bir şekil alırlar. Heterozigot yuvarlak tohumların içerdiği nişasta miktarı da yeterince su tutmaya olanak sağladığı için yuvarlak şekil alabilmektedir. Dolayısıyla bunların ikisi şekil olarak birbirlerinden ayırt edilemeyeceklerdir. Homozigot resesif tohumlar ise, yeterince su tutamayacakları için, olgunlaştıkları zaman sahip oldukları suyu da hızlı bir şekilde kaybederek düzensiz bir şekilde küçülecekler; yani buruşuk bir şekil alacaklardır.

Bezelye tohumlarının şekil özelliğinin kalıtımı örneği, dominansinin bir paradoksudur. Eğer tohumların yalnızca şekilleri dikkate alınırsa, yuvarlak olma özelliği buruşuk olma özelliğine dominanttır ve bu durumda iki çeşit fenotip vardır. Eğer tohumların içerdiği nişasta miktarı (esasında dallanma enzimi-I miktarı) dikkate alınırsa, üç çeşit fenotip söz konusudur.

Bütün bunlar göstermektedir ki dominansi belirli bir allel çiftinin bir özelliği basitçe ortaya çıkarması olayı değildir. Dolayısıyla fenotip, birçok farklı fiziksel ve biyokimyasal faktörün katkısıyla oluşmaktadır ve canlılarda çeşitli dominansi örnekleri görülmektedir.

5.2.1. Eksik Dominansi

Yukarıda geniş bir şekilde tartışılan bezelye tohumlarının nişasta içeriği olayında, heterozigot tohumların fenotipi, homozigot dominant ve homozigot resesif tohumların arasında bir durum göstermekteydi. Yani, nişasta miktarı bakımından net bir dominantlık ve resesiflik olayı yoktur. Burada olduğu gibi, heterozigot genotipin fenotipinin iki homozigot genotipin fenotipleri arasında olduğu kalıtım modelleri **eksik dominansi** olarak isimlendirilmektedir. Eksik dominanside, bir genotipteki her bir allel, hücre ya da organizmadaki total enzim düzeyine kendi gücü oranında katkı yapar. Bu gibi durumlarda, heterozigotun fenotipi homozigotların fenotipleri arasında olur. Bu durumu tanımlayacak terminoloji olmadığı için **eksik dominantlık**, **kısmi dominantlık** ve **yarı dominantlık** terimleri kullanılır.

Eksik dominantlığın klasik örnekleri aslanağzı *(antirrhinum)*, akşam sefası (mirabilis) ve karanfil *(dianthus)* bitkilerinin çiçek rengi kalıtımıdır. Bu bitkilerde çiçeklerin rengi kırmızı (RR), pembe (RR′) ve beyaz (R′R′) olabilmektedir. Yani, heterozigot (RR′) bitkileri, kırmızı ve beyaz renklerin arasında yer alan pembe renkli çiçek açmaktadır. Dolayısıyla, allellerden (R, R′) herhangi

birinin diğerinin etkisini maskelemesi (onun üzerine dominant olması) söz konusu değildir.

Örneğin, kırmızı ve beyaz çiçekli iki bitki (diyelim aslanağzı) varyetesi arasındaki çaprazlama F_1 ve F_2'de şu sonuçları verir.

P : Kırmızı x Beyaz

RR R′R′

↓ ↓

P_G : (R) — (R′)

RR′

(Pembe)

$F_1 \times F_1$: Pembe x Pembe

RR′ RR′

F_1G : 1/2 R, 1/2R′ ; 1/2 R, 1/2R′

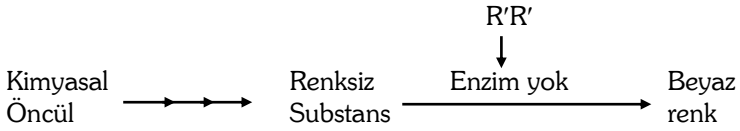
$$F_2 : \underbrace{\frac{1}{4}RR}_{\frac{1}{4}\text{ Kırmızı}} : \underbrace{\frac{1}{4}RR' : \frac{1}{4}RR'}_{\frac{2}{4}\text{ Pembe}} : \underbrace{\frac{1}{4}R'R'}_{\frac{1}{4}\text{ Beyaz}}$$

Görüldüğü gibi, F_2'de 1RR (Kırmızı): 2RR′ (Pembe) : 1R′R′ (Beyaz) oranında bireyler elde edilmektedir. Bir başka ifadeyle, genotipik oran ve fenotipik oranın her ikisi de **1 : 2 : 1** olmaktadır. Eğer R ve R′ allelleri arasında tam dominantlık – resesiflik ilişkisi olsaydı, genotipik oran yine 1 : 2 : 1 fakat fenotipik oran 3 : 1 olacaktı. Bu nedenle, eksik dominantlığın tipik fenotipik oranı olan **1 : 2 : 1**, tam dominantlık resesiflik ilişkisinin görüldüğü monohibrid kalıtımın F_2'deki klasik 3 : 1 fenotipik oranının bir sapmasıdır.

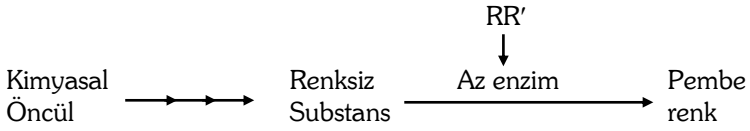
Bu çaprazlamada kırmızı, pembe ve beyaz çiçeklerin fizyolojik olarak nasıl meydana geldikleri araştırılırsa, yabanıl tip çiçeklerde **antosiyan pigmentinin** kırmızı tipinin, bir öncül substanstan bir seri enzimatik reaksiyon sonucunda meydana geldiği ve bu biyokimyasal reaksiyonların her basamağının ayrı bir enzim tarafından sentezlendiği anlaşılır. Öncül maddeden kırmızı renk pigmentinin oluşturulması, R allelinin şifrelediği enzimin miktarıyla belirlenmektedir. Yani her genotipteki R alleli sayısı ile enzim miktarı arasında bir ilişki vardır. R′ alleli enzim sentezini şifreleyemediği için R′R′ genotipleri son basamakta substansı herhangi bir renge dönüştürememekte ve çiçekler beyaz (belkide albino) olmaktadır. RR′ heterozigotları bir tane R alleline sahip ol-

dukları için sentezledikleri enzim miktarı son basamakta pigmenti tamamen kırmızıya dönüştürememekte ve çiçekler ancak pembe olabilmektedir. RR homozigotları ise, iki tane R alleli içerdiklerinden dolayı son basamakta pigmenti tamamen kırmızıya dönüştürebilecek miktarda enzime sahiptirler ve onların çiçekleri kırmızı olmaktadır. Çiçeklerin rengiyle ilgili bu reaksiyonlar şu şekilde özetlenebilir:

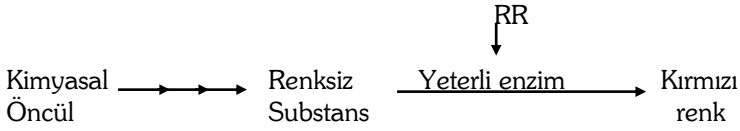
a) R′R′ bitkileri için,



b) RR′ bitkileri için,



c) RR bitkileri için,



Örnek Problem 5 – 2: Endülüs tavuklarında dominant **S** alleli siyah, resesif **S'** alleli ise beyaz tüy rengine neden olmaktadır.

Saf ırk siyah Endülüs tavuğu ile beyaz Endülüs horozunun çaprazlanması sonucu meydana gelen F_1 bireylerinin tamamı mavi tüylü olmuştur. F_1 bireyleri büyüdüğü zaman, bunlardan bir horoz ile bir tavuk tekrar çaprazlanınca meydana gelen yavruların 5 tanesi siyah, 11 tanesi mavi ve 6 tanesi de beyaz tüylü olmuştur.

a) Endülüs tavuklarında tüy rengi nasıl bir kalıtım modeli göstermektedir?

b) Bu çaprazlamada adı geçen bütün bireylerin genotipleri nedir?

Çözüm 5 – 2:

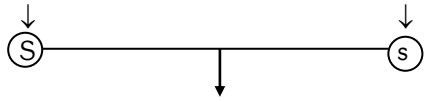
(a) İkinci çaprazlama sonucu meydana gelen F_2 yavrularının sayıları, ayrı ayrı en küçük değer olan 5'e oranlanırsa,

$\frac{5}{5} = 1$, $\frac{11}{5} \cong 2$; $\frac{6}{5} \cong 1$ oranı elde edilir.

Bu oran daha açık bir şekilde 1 : 2 : 1 fenotipik oranıdır ve tipik olarak **eksik dominansi**nin F_2'deki fenotipik oranını göstermektedir.

(b)P: ♀ Homozigot Siyah x ♂Homozigot beyaz

SS S'S'



F_1 : SS'

Mavi

F_1 x F_1 : SS' x SS'

1/2 S, 1/2 s ; ½ S , 1/2 s

$$F_2: \underbrace{\frac{1}{4}SS}_{\frac{1}{4}Siyah} : \underbrace{\frac{1}{4}Ss:\frac{1}{4}Ss}_{\frac{2}{4}Mavi} : \underbrace{\frac{1}{4}ss}_{\frac{1}{4}Beyaz}$$

Ebveyn genotipleri ♀ SS, ♂ SS'

F_1 yavruları: Hepsi SS'

F_2 Yavrularının genotipleri: 1 SS : 2 SS' : 1 S'S'

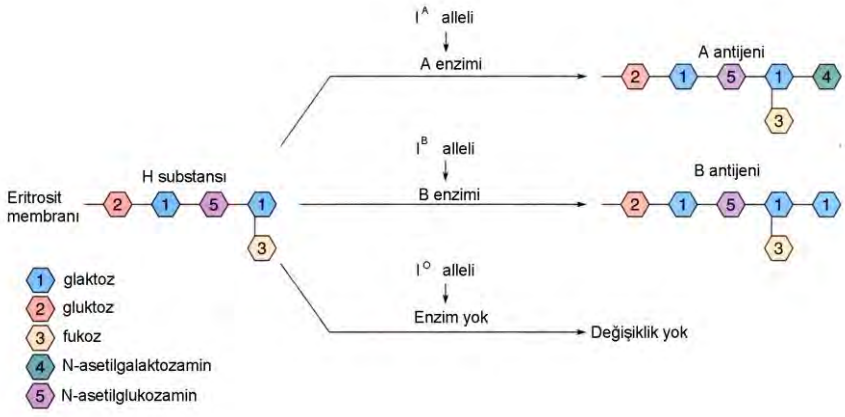
5.2.2. Kodominansi

Eksik dominansi konusunda tartışılan gerek aslanağzı bitkisinin çiçek rengi ve gerekse Endülüs tavuklarının tüy rengi kalıtımı örneğinde heterozigot bireyler, fenotip bakımından homozigot bireylerin fenotipleri arasında bir durum göstermekte ve tamamen farklı üçüncü bir fenotipik grup oluşturmaktaydı. **Kodominansi** de ise, heterozigot bireyler, her iki homozigot bireyin fenotiplerinin karışımı olan bir fenotipe sahiptirler. Yani heterozigot durumda, her iki allel de fonksiyonel olup kendilerini fenotipte ifade etmektedir. Bu durumda, aynı özelliğin farklı varyetelerini kontrol eden iki allel **kodominant**tır. Örneğin, kır/kırçıl renkli atlarda siyah renkli kılları oluşturan K alleli ile beyaz renkli kılları oluşturan K' allelinin her seferinde fenotipte etkisini gösterir ve bu iki renk kılın karışımı atların krçıl renkte görünmesine sebep olur. Diğer bir klasik örnek A kan grubu alleli $\mathbf{I^A}$ ile B kan grubu alleli $\mathbf{I^B}$ arasındaki ilişki olup bunların her ikisi aynı kişide bir araya gelince kişinin kan grubu **AB** olmaktadır.

5.2.3. İnsanlarda ABO Kan Grubu Sistemi ve Kalıtımı

Kodominansinin en iyi bilinen örneklerinden biri insanlardaki ABO kan grupları sisteminde görülür. İnsanlardaki farklı kan grupları, kırmızı kan hücrelerinin (alyuvarların) yüzeyinde bulunan **antijen** çeşitlerine dayanır. (Spesifik bir **antikor**un oluşumunu stimule eden ya da bir antikora spesifik olarak bağlanabilen herhangi bir molekül **antijen** olarak isimlendirilir). ABO sisteminde **A ve B antijenleri**, sırasıyla $\mathbf{I^A}$ ve $\mathbf{I^B}$ allelleri tarafından belirlenir. Bu allellerin her ikisi de fonksiyonel enzimleri şifreler ve bu transferaz enzimleri de, insan eritrositlerinin membranında **H- substransı** olarak isimlendirilen oligosakkariti (bir çeşit **şeker polimeri**) modifikasyona uğratmak suretiyle kendi antijenlerini, yani A ve B antijenlerini meydana getirir. I^A ve I^B allelleri aynı bireyde bulunduğu zaman, bu bireyde hem A antijeni hem de B antijeni oluşur; bu nedenle I^A ve I^B allelleri kodominanttır. I^AI^A genotipinde olan insan, yalnızca A antijenini içeren eritrositlere sahiptir ve **kan grubu A'**dır**.** I^BI^B genotipindeki insan, yalnızca B antijenini içeren eritrositlere sahiptir ve **kan grubu B'**dir**.** I^AI^B heterozigotları ise hem A hem de B antijenini içeren eritrositlere sahiptir ve **kan grubu AB'**dir**.** Görüldüğü gibi, I^AI^B heterozigotlarında, her iki allel de kendilerini fenotipte tamamen ifade etmektedir.

ABO kan sisteminde I^A ve I^B allellerinden başka, $\mathbf{I^0}$ olarak isimlendirilen üçüncü bir allel daha vardır. I^0 alleli defektif (bozuk) bir enzimin sentezini şifreler ve bu defektif enzim oligosakkarit molekülünü (H substansını) değişime uğratmaz. Dolayısıyla, H-substansısının ne A ne de B antijenine dönüşümü mümkün olur. Bu nedenle I^0I^0 kişilerinin kan **grubu O** olarak ifade edilir **(Şekil 5 – 2)**.



Şekil 5 – 2: *Eritrositlerin yüzeyinde A ve B antijenlerinin sentezi (Elseth ve Baumgardner 1995'ten)*

I^AI^0 heterozigotlarında, I^A allelinin varlığı A antijeninin üretimi için, I^BI^0 heterozigotlarında da I^B allelinin varlığı B antijeninin üretimi için yeterli olmaktadır. Böylece, I^0 alleli hem I^A hem de I^B alleline karşı resesiftir ve kodominansi göstermez.

Sonuç olarak bu üç allel arasındaki dominans ilişkisi, $I^A = I^B > I^0$ şeklinde gösterilir.

ABO kan sisteminin genotip ve fenotip ilişkileri **Tablo 5 – 3**'ün ilk sütununda özetlenmiştir.

Tablo 5 – 3: *ABO Kan Grupları Sistemi (Genotip, fenotip ile antijen ve antikor ilişkileri).*

Genotip	Fenotip	Eritrositlerdeki Antijenler	Serumdaki Antikorlar
I^AI^A, I^AI^0	A	A	anti – B
I^BI^B, I^BI^0	B	B	anti – A
I^AI^B	AB	A ve B	Antikor yok
I^0I^0	O	Antijen yok	anti – A ve anti - B

Örnek Problem 5 – 3: Evli bir çiftin dört çocuğu vardır. Bunların biri A, biri B, biri AB ve biri de O kan grubundandır.

a) Ebeveynlerin genotipleri nedir?

b) Bu dört çocuğun genotipleri nedir?

Çözüm 5 – 3:

(a) O (Sıfır) grubu olan çocuk I^0I^0 genotipindedir. Bu çocuk sahip olduğu allellerden birini annesinden, diğerini babasından almak zorundadır. Bu nedenle anne ve babanın her ikisi de heterozigot olmalıdır. Ayrıca, çocuklar arasında AB grubunun olması, ebeveynlerden birinin A, diğerinin B kan grubundan olmasıyla mümkündür. Dolayısıyla ebeveynlerin biri I^AI^0, diğeri I^BI^0 genotipindedir.

(b) Bu iki genotipin çaprazlanması çocukların genotiplerini verecektir:

$$P: \quad \varphi\ I^A I^0 \quad x \quad \sigma\ I^B I^0$$

$$P_G: \quad 1/2\ I^A,\ 1/2\ I^0 \quad ; \quad 1/2 I^B,\ 1/2 I^0$$

$$F_1: \quad \underbrace{\frac{1}{4} I^A I^B}_{\text{AB grubu}} : \underbrace{\frac{1}{4} I^A I^0}_{\text{A grubu}} : \underbrace{\frac{1}{4} I^B I^0}_{\text{B grubu}} : \underbrace{\frac{1}{4} I^0 I^0}_{\text{0 grubu}} \quad \begin{matrix}\text{(Genotipler)} \\ \text{(Fenotipler)}\end{matrix}$$

5.2.3.1.ABO Sisteminin Tıptaki Önemi ve Antikor-Antijen Reaksiyonları

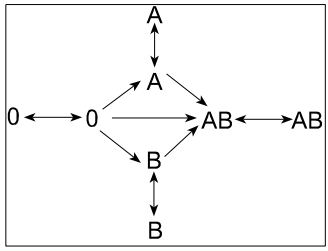
ABO sisteminin önemli özelliklerinden biri, pek çok insanın A ya da B antijenlerine karşı antikor içermesidir. **Antikor**, antijen olarak isimlendirilen stimule edici bir moleküle tepki olarak bağışıklık sistemi tarafından meydana getirilen protein yapısında bir moleküldür. Antikor, genellikle spesifik bir molekül olup yalnızca bir antijeni tanır ve ona bağlanır. Bu antikor – antijen birleşmesi büyük moleküler agreragatları (kümeleri) oluşturarak çökelmeye neden olabilir.

Antikorlar, diğer moleküllerin olduğu gibi, virüs ve bakterilerin saldırısına karşı vücudun savunmasında görev yapar ve bu tür istilacıların vücuttan atılmasında yardımcı olurlar. Birçok antikor çeşidi, vücuda bir yabancı molekülün, virüsün ya da bakterinin girişinden sonra üretilmekteyse de **(kazanılmış bağışıklık)**, insanlar A ve B kan antijenlerine karşı **anti – A** ve **anti – B antikorlarına** doğuştan sahiptirler **(doğal bağışıklık)**. Eritrositlerdeki A ve B antijenleri aslında birer mukopolisakkarit olup onların yalnızca şeker kısımları farklılık gösterir. Spesifik antikor – antijen reaksiyonunu meydana getiren yapı, şeker kısmıdır.

İnsanlarda A ve B antijenlerine karşı üretilmiş olan anti – A ve anti – B antikorları kanın serum kısmında bulunur. **Tablo 5 – 3**'te de görüldüğü gibi, O kan grubuna sahip kişilerin kan serumunda hem anti –A hem de anti – B; A kan grubuna sahip kişilerin serumunda yalnızca anti – B; B kan grubuna sahip kişilerin serumunda ise yalnızca anti – A antikoru bulunur. AB kan grubundan olan kişilerin kan serumunda ise bu antikorların hiçbiri bulunmamaktadır.

ABO kan gruplarının önemi, A ve B antijenlerini içeren eritrositli kanın bu antijenlere karşı antikor üreten kişilere transfüzyonu (nakli) sırasında ortaya çıkar. Çünkü bu durumda vericinin kanındaki eritrositler alıcının dolaşım sis-

teminde aglutinasyona maruz kalır ve çökelerek alıcının damarlarının tıkanmasına neden olur. (Her ne kadar bu durumda, alıcının kanında az bir çökelme olmaktaysa da, bu önemli bir sorun yaratmaz). Aglutinasyon reaksiyonunda, anti – A antikoru hem A kan tipinin hem de AB kan tipinin eritrositlerini aglutine edecektir; çünkü bu tiplerin her ikisi de A antijenini taşımaktadır. Benzer şekilde, anti –B antikoru da, hem B kan tipinin hem de AB kan tipinin eritrositlerini aglutine eder. Öte yandan, O kan grubundan bir alıcıya verilecek olan A, B ve AB kan tiplerinin hepsi aglutinasyona sebep olacaktır fakat AB kan grubundan bir alıcıya verilecek olan hiçbir kan tipi aglutinasyona maruz kalmayacaktır. Alıcının eritrositleri çökeldiği zaman birçok kan damarı tıkanır ve kan verilen kişi şoka girer, hatta ölebilir. Uygun kan transfüzyonu şeması aşağıdaki gibidir:



Ancak, uygulamada bu tabloya göre kan nakli yapılmamaktadır.

Örnek Problem 5- 4: Kan nakillerinde kan verici olarak akla ilk gelen, alıcının erkek ya da kız kardeşleridir.

a) Anne ve babanın her ikisi de AB kan grubundan,

b) Anne ve babanın her ikisi de O grubundan ise, yukarıdaki düşünce doğru mudur?

Çözüm 5 –4: Her iki şık için, anne ve babaların dünyaya getireceği çocukların fenotiplerini bulmak gerekir. Daha sonra, kardeşler arasında kan naklinin mümkün olup olamayacağına karar verilebilir.

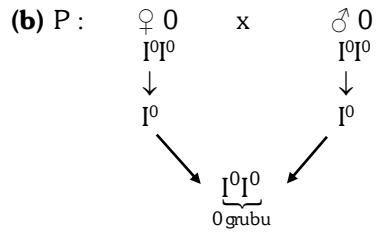
(a) P: ♀ AB I^AI^B x ♂ AB I^AI^B

p_G : $1/2I^A$, $1/2\ I^B$; $1/2I^A$, $1/2\ I^B$ (Genotipler)

F_1 $\underbrace{\frac{1}{4}I^AI^A}_{\frac{1}{4}\text{A grubu}}$: $\underbrace{\frac{1}{4}I^AI^B\ \frac{1}{4}I^AI^B}_{\frac{2}{4}\text{AB grubu}}$: $\underbrace{\frac{1}{4}I^BI^B}_{\frac{1}{4}\text{B grubu}}$ (Fenotipler)

Eğer kan nakli yapılacak olan kardeş AB grubu ise A ve B grubundan olan kardeşler ona kan verebilirler. Kan verecek olan AB, alıcı A ya da B ise kan

nakli söz konusu olmaz. Hem verici hem de alıcı AB ise, yine kan nakli uygundur.



Bütün çocuklar O kan grubundan oldukları için hepsi birbirlerine kan verilebilir.

5.2.3.2. ABO Kan Sisteminin Adli Tıptaki Yeri

Kan gruplarının bilinmesi kan transfüzyonunda (kan naklinde) son derece önemli olduğu gibi, adli tıpla ilgili bazı kuşkulu durumların çözümünde de oldukça yararlı olmaktadır. Özellikle, yasadışı doğan çocuğun babasının belirlenmesi ve hastanelerin doğum servislerinde karıştırılan bebeklerin gerçek ailelerinin saptanması söz konusu kuşkulu durumlardan iki tanesidir.

Gerçekten, yasadışı doğan çocukların babalarının saptanmasında ya da babalığın reddi durumunda kan grupları testinin önemli bir yeri vardır. Böyle bir durumda, babalığın kanıtlanmasından çok itham altında bulunan kişinin baba olamayacağının ispatı yapılır. Örneğin, B kan grubundan olan bir anne, O kan grubundan olan çocuğunun babası olduğu iddiasıyla AB grubundan bir erkeği mahkemeye vermiştir. Mahkeme, suçlanan bu adamın söz konusu çocuğun babası olup olmadığını saptamak durumundadır. Öyle ise, dava açan anne ile davalı erkeğin O kan grubundan çocuklarının olup olmayacağını araştırmak gerekir. Bunun için aşağıdaki görüldüğü üzere, anne ve babanın genotipleri yazılarak, verebilecekleri muhtemel çocuklarının kan fenotiplerine bakılır. Aşağıdaki çaprazlamadan da görüldüğü gibi, bu evlilikten O grubu çocuğun doğma olasılığı yoktur. Öyle ise dava edilen adam söz konusu çocuğun babası değildir.

Ebeveynler	(♀) B grubu	x	(♂) AB grubu
Genotip	I^BI^O		I^AI^B
Gametler	$1/2 I^B$, $½ I^O$		$1/2 I^A$, $1/2 I^B$
F_1			
Fenotipler	$\underbrace{\frac{1}{4}I^AI^B}_{\text{AB grubu}} : \underbrace{\frac{1}{4}I^BI^B}_{\text{B grubu}}$		$\underbrace{\frac{1}{4}I^Ai}_{\text{A grubu}} : \underbrace{\frac{1}{4}I^Bi}_{\text{B grubu}}$

ABO sistemine dayanarak, yanlış bir suçlama ile hakkında babalık davası açılan bir adamın temize çıkarılabilmesi şansı yalnızca 0,18'dir. Buna, aşağıda ele alınacak olan MN antijenleri ve Rh faktörü ile ilgili testler de eklendiğinde bu olasılık 0,53'e yükselir. Bunlardan başka Kell, Lutheran, Duffy ve Kidd sistemleriyle salgılama özellikleri testleri de dikkate alındığında, olasılık 0,71'e çıkmaktadır. İnsan lokosit antijen (HLA) testi sonuçları da hesaba katıldığında, yanlış bir suçlamayı temize çıkarma olasılığı en az 0,98'e ulaşabilmektedir. Günümüzde ise DNA testleriyle bu tür sorunlar çok daha kolay ve kısa sürede çözülmektedir.

Diğer probleme gelince; gerçi günümüzde hastanelerde bebeklerin karıştırılma olasılığı az ise de, eskiden bu olay zaman zaman meydana gelmekteydi. Örneğin, hastaneden aynı zamanda bebeklerini evlerine götüren iki ayrı çiftten birisi, bebeklerinin kolundaki tanıtma bileziğinin kaybolduğunu, öteki çifte eve getirdikleri bebeğin tanıtma bileziğinde diğer çiftin adını görünce mahkemeye başvurmuşlar ve bebeklerinin karıştığını ileri sürmüşlerdir. Söz konusu çiftlerin ve eve götürdükleri bebeklerinin kan grupları şöyledir:

Ebeveyn.		Bebekler
1. Aile	A X AB	0
2. Aile	0 x 0	B

Bu sonuçlara bakarak, çiftlerin eve götürdükleri bebeklerin kendilerinin olamayacağı kesinlikle söylenebilir. Bu davada mahkeme kararıyla aileler bebeklerini değişmişlerse de, söz konusu testler yalnızca ailenin evlerine götürdükleri çocukların kendilerinin olmadığını kanıtlar fakat 1 nolu ailenin götürdüğü bebeğin 2 nolu aileye, 2 nolu ailenin götürdüğü bebeğin de 1 nolu aileye ait olduğunu kanıtlamaz. Çünkü bu bebekler, aynı kan grubuna sahip başka ailelerin de olabilir. Demek ki, adli tıpla ilgili sorunlarda kan grubu testleriyle elde edilen sonuç **"değildir"** şeklinde ise bu kesindir, fakat **"olabilir"** şeklinde ise bu kesin değildir.

5.2.4. İnsanlarda MN Sistemi

1927 yılında Landstenier ve Levine insan kanındaki antijenleri araştırırlarken, tavşan ve kobay gibi deney hayvanlarına enjekte edildiğinde antikor üretimini teşvik eden **M** ve **N** antijenlerini keşfettiler. Bu iki antijen insanda antikor üretimine yol açmadığından, kan nakli sırasında herhangi bir problem çıkarmamaktadır. M ve N antijenleri bir çift allel tarafından kontrol edilmektedir. Bu allellerin populasyondaki frekansları eşit ya da yaklaşık olduğundan fenotipik olarak hemen hemen 1 : 2 : 1 oranını verirler. Bu durum, söz konusu allellerin **kodominant** olduğunu gösterir. Bu allellerin ürettikleri antijenler, onların meydana getirdiği fenotipler ve bu fenotiplerin genotipleri **Tablo 5 – 4**'teki gibidir.

Tablo 5 – 4: M – N antijenleri ve onların M ve N allelleri ile ilişki

Antijen	Fenotip	Genotip
M	M	L^ML^M
M ve N	MN	L^ML^N
N	N	L^NL^N

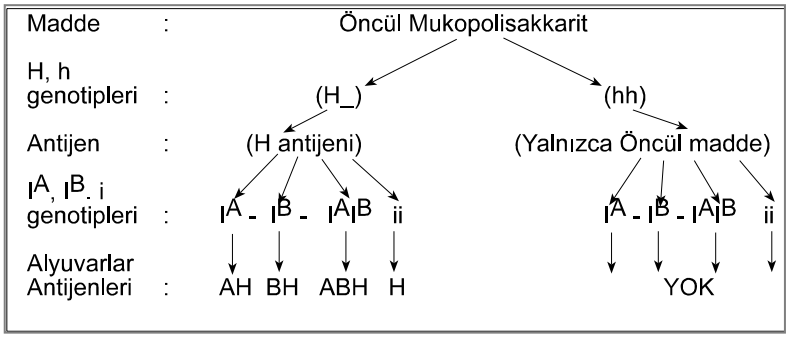
5.3. İnsanlardaki Diğer Kan Antijenleri

Araştırmalar insan kanında oldukça fazla çeşitte antijen bulunduğunu ortaya koymuştur. Burada, bunlardan **H – antijeni** ile **Rh antijenleri** incelenecektir.

5.3.1. H – Antijeni ve Bombay Fenotipi Kan

Daha önce de belirtildiği gibi eritrositlerdeki A ve B antijenleri, eritrositlerin membranındaki **H – substansı**nın I^A ve I^B allellerinin şifrelediği transferaz enzimleri tarafından modifiye edilmesiyle oluşturulmaktadır. **H – substansı** ise **H alleli**nin şifrelediği bir enzimin bir başka öncül molekül olan mukopolisakkariti modifikasyona uğratması sonucu oluşmaktadır. **"HH"** ya da **"Hh"** genotiplerinde bu öncül madde **H – antijenine** dönüşür, **"hh"** genotiplerinde bu dönüşüm gerçekleşmez **(Şekil 5 – 3).**

Bireylerin genotipi **H_** olduğu sürece, A grubundan olan kişiler H ve A antijenlerini; B grubundan olan kişiler H ve B antijenlerini, AB grubunda olanlar da H, A ve B antijenlerini sentezleyebilmektedirler. O grubundan olan bireyler ise yalnızca H antijenini meydana getirebilirler. Öte yandan, **hh** genotipindeki bireyler anti –A, anti –B ve anti – H ile reaksiyon vermezler; bu tip bireylere ilk kez Bombay'da bir ailede rastlanması nedeniyle, onlar **Bombay fenotipi** olarak isimlendirilmişlerdir



Şekil 5 – 3: Alyuvarlarda *antijen üretiminin kontrolü. (hh genotipi A,B,O lokusu üzerinde epistatik etkiye sahiptir).*

Bombay fenotipi, Bombay bölgesinde yalnızca 1/13.000 oranında bulunmuştur; İngiltere'de incelenen bir milyondan fazla kişide bu fenotipe rastlanmamıştır. Amerika'da ise 1955 yılında benzeri bir durum İtalyan asıllı bir ailede saptanmıştır.

Örnek Problem 5 – 5: Genotipi I^AI^0 Hh olan bir bayan ile I^0I^0 Hh olan bir erkeğin evlenmesinden sonra, doğacak çocukların kan grupları bakımından fenotipleri ne olur?

Çözüm 5-5: Bunun için bu iki kişinin vereceği gametleri yazıp bunları birbirleriyle kombine etmek gerekir.

P : ♀ I^AI^0 Hh x ♂ I^0I^0 Hh

P_G : 1/4 I^A H 1/2 I^0H
1/4 I^Ah 1/2 I^0 h
1/4 I^0H
1/4 I^0 h

$$F_1 : \underbrace{\frac{1}{8}I^AI^0HH : \frac{1}{8}I^AI^0Hh}_{\text{A grubu}} : \underbrace{\frac{1}{8}I^0I^0HH : \frac{1}{8}I^0I^0Hh}_{\text{0 grubu}}$$

$$\underbrace{\frac{1}{8}I^AI^0Hh}_{\text{A grubu}} : \underbrace{\frac{1}{8}I^AI^0hh}_{\text{Bombay}} : \underbrace{\frac{1}{8}I^0I^0Hh}_{\text{0 grubu}} : \underbrace{\frac{1}{8}I^0I^0hh}_{\text{Bombay}}$$

Sonuç olarak sekiz çocuk meydana gelir ve bunların 3/8'i A, 3/8'i 0 ve 2/8'i de Bombay fenotipli olur.

5.3.2 Rh Antijenleri ve Eritroblastosis Fetalis

Günümüzde çok iyi bilinen **Rh kan faktörü**, 1940 yılında Landsteiner ve Wiener tarafından keşfedilmiştir. Bu araştırmacılar, *Rhesus* maymunundan aldıkları kanı bir tavşana enjekte etmişler ve tavşanını vücudunda ona karşı antikor oluşturulmasını sağlamışlardır. Bu antikorların bütün *Rhesus* maymunlarının eritrositlerinin aglutinasyonuna yol açtığını saptamışlardır. Böylece, bu maymunun eritrositlerinin yüzeyinde özel bir antijenin varlığı anlaşılmış ve buna **Rh antijeni** adı verilmiştir.

Öte yandan, tavşanda Rhesus maymununa karşı oluşturulan antikorları içeren kan, tüp içerisinde insan kanıyla karıştırıldığı zaman, insanların yaklaşık % 85'inin agglutinasyon reaksiyonuna maruz kaldığı gözlenmiş; buna dayanarak beyaz ırk insanların %85'inin Rh antijenine sahip olduğu anlaşılmıştır. Rh antijenine sahip kişiler **Rh pozitif** (Rh+) ve bu antijene sahip olmayan insanlar ise **Rh negatif** (Rh-) olarak isimlendirilmişlerdir.

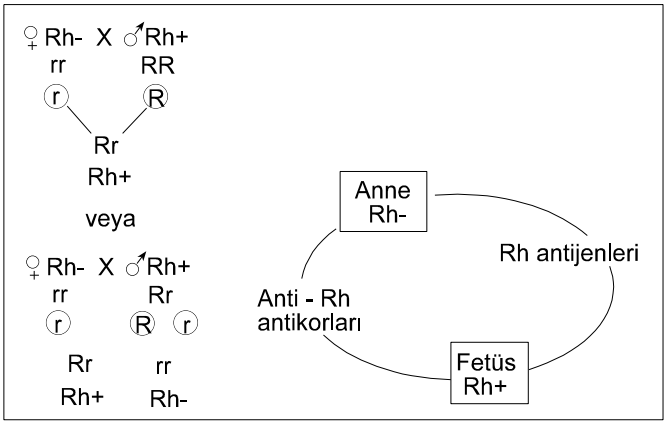
Rh antijeninin oluşumu, genetik olarak kontrol edilmekte olup populasyon taramaları Rh+ bireylerin **RR** ya da **Rr** genotipinde, Rh- bireylerinin ise **rr** genotipinde olduklarını göstermiştir.

ABO sisteminde anti –A ve anti –B antikorları kanda doğal olarak bulunduğu halde, **anti –Rh antikoru,** Rh- kişilerin kanında doğal olarak bulunmaz. Ancak Rh antijeni ile Rh negatif kan bir araya gelirse, o zaman immünolojik bir reaksiyon sonucunda, söz konusu kanda anti –Rh antikoru oluşur. Bu durumun gerçekleşmesinin iki yolu vardır.

Bunların birisi Rh pozitif bir kişinin kanının, Rh negatif kan fenotipine sahip birisine verilmesidir. Bu yapıldığı zaman, ilk kan nakli sırasında alıcıda kuvvetli bir reaksiyon görülmez. Çünkü alıcının (Rh-) kanında hazır halde anti – Rh antikoru bulunmamaktadır; fakat o andan itibaren antikor oluşmaya başlar. Eğer bu alıcı kişiye ikinci bir kez Rh+ kan verilecek olursa, birinci nakil sırasında oluşmuş olan anti –Rh antikoru, bu kez vericinin Rh antijenine sahip alyuvarlarını (eritrositlerini) aglutinasyona uğratır ve alıcı, damarların tıkanması nedeniyle şoka girebilir, hatta ölebilir.

İkinci yol ise, Rh – kan tipine sahip olan bir annenin Rh+ çocuğuna hamile kalmasıdır. Bu durumda, embriyonik antijenler hamileliğin son üç ayında annenin plasentasının duvarından geçerek annede anti - Rh antikorlarının oluşmasına sebep olur. Daha sonra bu antikorlar plasentayı geçerek fetüsün alyuvarları ile reaksiyona girer ve bu ilk hamilelikte çocuğun anemik doğma-

sına neden olur. Aynı anne ikinci kez Rh+ kan tipine sahip bir çocuğa hamile kalırsa, bu kez fetüsün eritrositlerinin hemolozi ortaya çıkar ki; bu olay **eritroblastosis fetalis** olarak bilinir. Eritroblastosis fetalis, karaciğer kılcal damarlarının, bozulan eritrositlerle tıkanması ve safra salgısının kan tarafında emilmemesiyle sonuçlanan ciddi bir **hemolotik anemi**dir. **Rh uyuşmazlığı** olarak da bilinen bu olay önceden bilinmez ve doğum sırasında gerekli önlemler alınmazsa (hamilelik boyunca anneye koruyucu iğne yapılması ya da doğduğunda bebeğin kanının değiştirilmesi gibi), bebeğin ölümü ya doğumdan hemen önce ya da hemen sonra gerçekleşir. Böyle bir durum önceden biliniyorsa, çocuğa doğar doğmaz, kendisine hiç kan transfüzyonu yapılmamış Rh – bir kişinin kanı verilmelidir; çünkü Rh – kan, antikor taşımamaktadır. Özellikle çocuğa annenin kanının verilmesi son derece sakıncalıdır. Eritrobalastosisin kalıtım mekanizması **Şekil 5 – 4**'te görülmektedir.



Şekil 5 – 4: ♀ Rh + x ♂Rh – evliliklerinde eritroblastosis fetalise yol açan olayın şematik olarak gösterilişi (Oraler 1990'dan).

Her ne kadar eritroblastosis fetalis tehlikeli ve acı sonuçlar veren bir olaysa da, görülme frekansı çok düşüktür. Amerika'da yapılan bir çalışmada, yedi yıl içerisinde 22 742 doğumdan yalnızca 92 tanesinde eritroblastosis fetalis görülmüştür ki bu yaklaşık 0,004 oranına karşılık gelmektedir. Gerçekte bu rakam (oran), eritroblastosis için beklenen oranın çok altındadır. Eğer, başka faktörler yoksa beklenen oran şu şekilde hesaplanabilir: Daha önce de belirtildiği gibi, beyaz ırkın çeşitli populasyonlarında Rh – bireylerin oranı yaklaşık 0,15 (%15) kadardır. Bu oran rr genotipli bireylerin oranıdır; yani, $(p+q)^2$ binomunun açılımından elde edilen q^2'ye eşittir. Buradan **r**'nin frekansı $\sqrt{q^2}$ ya da $\sqrt{0,15}$ =0,39 olarak bulunur. p+q =1 olduğundan **R**'nin frekansı (p) 1-0,39 = 0,61 olarak hesaplanır. Rh- negatif bir anneden Rh pozitif çocuğun

doğmasını sağlayan evliliklerde, **Şekil 5 – 4**'te de görüldüğü gibi, iki şekilde sıralanır;

1. ♂RR x ♀rr $\Rightarrow p^2 \times q^2 \Rightarrow (0,61)^2 \times (0,39)^2 = 0,0566$

2. ♂ Rr x ♀ rr $\Rightarrow 2(pq) \times q^2 = 2(0,61.\ 0,39) \times (0,39)^2 = 0,0723.$

İkinci evlilik kombinasyonunda doğacak çocukların yaklaşık yarısı, [2 (0,39 x 0,61)] = 0,4758 (**% 50**'si) Rh pozitif olacaktır. Bu durumda, bütün gebeliklerde beklenen Rh uyuşmazlığı oranı = 0,056 + 1/2 x 0,0723 = 0,0927 olarak hesaplanacaktır ki, bu oran yaklaşık %10 demektir. Anlaşılacağı gibi, ailelerin yarısı bile tek çocuk sahibi olsalar, yine de beklenen eritroblastosis oranı, gözlenen orandan (0,004) çok yüksektir. Bu durumun nedenleri arasında en önemli faktör, evli çiftler arasındaki ABO uyuşmazlığıdır. Yapılan çalışmalar, ABO sistemi açısından uyumsuz olan ailelerde Rh – eritroblastik doğumların, uyumlu ailelerdekine göre çok düşük olduğunu göstermiştir. Çünkü ABO uyumsuzluğu gösteren evliliklerde, annenin kanına geçen fetüs eritrositleri taşıdıkları antijenlere karşı olan antikorlarla karşılaşıp anında yok edilecekler ve dolayısıyla anne kanında anti – Rh antikorlarının oluşması mümkün olmayacaktır. Örneğin, A ya da B kan grubundan olan embriyonik alyuvarlar, O kan grubundan olan annenin kanına plasenta yoluyla geçer geçmez, anti – A ya da anti – B antikorları tarafından hemen parçalanır ve böylece anti – Rh antikorlarının oluşmasına fırsat kalmaz. Böylece ABO uyuşmazlığı, anti – Rh antikorlarının oluşumunu engellemiş olur.

ABO sistemi uyuşmazlığında, örneğin anne O kan grubundan ve çocuğu da A ya da B grubunda ise, annenin serumundaki anti – A ya da anti –B antikorları genellikle IgM türü antikorlar olup plasenta yoluyla fetüse geçemezler. Japonya'da yapılan bir araştırmada ♀ O X ♂ A evlenmesinden meydana gelen çocuklardan A grubundan olanların kısa, O grubundan olanların ise daha uzun ömürlü olduğunu ve heterozigot A'ların ise düşük olduklarını ortaya koymuştur. ABO sistemi açısından uyumlu bir evlilik, erkeğin eşine kan verebilecek durumda olmasıdır. Buna göre, ABO uyumlu ve uyumsuz evlilikler **Tablo 5 – 6** gibi gösterilebilir.

Tablo 5 – 6: *Çeşitli evliliklerde ABO sistemi açısından uyumlu ve uyumsuzluk kombinasyonları.*

	Dişi	Erkek
Uyumlu	A	A, O
	AB	A, B, AB, O
	B	B, O
	O	O
Uyumsuz	A	B, AB
	B	A, AB
	O	A, B, AB

Örnek Problem 5-6: ♀ ARh – X ♂ORh+ evlenmesinden doğacak çocukların,

a) Genotip ve fenotipleri ne olur?

b) Doğacak çocuklar arasında eritroblastosis fetalis görülür mü? Niçin? (Anneyi A kan grubu, babayı Rh kan faktörü açısından heterozigot kabul ediniz).

Çözüm 5-6:

(a) Bunun için anne ve babanın genotiplerini yazıp verecekleri gametleri kombine etmek gerekir.

P : ♀ I^AI^0 rr x ♂I^0I^0Rr

P_G : $1/2I^Ar$, $1/2I^0r$; $1/2I^0R$, $\frac{1}{2}I^0r$

$$F_1 : \underbrace{\frac{1}{4}I^AI^0Rr}_{A\,Rh+} : \underbrace{\frac{1}{4}I^AI^0rr}_{A\,Rh-} : \underbrace{\frac{1}{4}I^0I^0Rr}_{0\,Rh+} : \underbrace{\frac{1}{4}I^0I^0rr}_{0\,Rh-} \begin{matrix}(\text{Genotiler})\\(\text{Fenotipler})\end{matrix}$$

(b) Doğacak çocuklar arasında ARh + ve ORh+ kan grubundan olacakların bulunması ve annenin de Rh – olması nedeniyle eritroblastosis felatis görülür.

5.4. İnsanlarda Doku Uyuşmazlığı Kompleksi

Yukarıda ele alınan ve daha yaygın ismiyle **kan uyuşmazlığı** olarak bilinen uyuşmazlık, farklı omurgalı türleri arasındaki etkileşimlerden yalnızca bir tanesidir. Bir başka etkileşim ise iki birey arasında deri ya da başka organ nakilleri **(transplantasyon)** yapıldığında ortaya çıkmaktadır. Aralarında nakil yapılan bireyler **aynı yumurta ikizi** değilse ya da ileri derecede genetik benzerlik gösteren kendileşmiş stoktan alınmamışlarsa, nakledilen doku ya da organ alıcı birey tarafından çoğunlukla reddedilir. Bu reddetme olayından, antikor üretimini gerçekleştirip salgılayan bir bağışıklık reaksiyonu sorumludur.

5.4.1. Organ Nakilleri (Transplantasyon)

1950'li yıllardan beri böbrek, kalp, karaciğer, pankreas ve akciğer gibi organların bir bireyden diğerine nakledilebileceği gösterilmiştir. Her ne kadar alıcının ömrü bu yolla, kendi hasta organı değiştirilmeden önce yaşayabileceğinin ötesinde bir ömür uzunluğuna kavuşursa da onun yaşam süresi kendisi gibi fakat normal bir bireyinkinden daha kısadır. Doku uyuşmazlığı konusu bir an için bir yana bırakılırsa, organ nakillerinde en başarılı olunan böbrek, en başarısız olunan ise akciğer transplantasyonudur. 21.000 böbrek nakli olgusundan, yaklaşık yarısının yıllar sonra halen hayatta oldukları saptanmıştır. Yaklaşık üçte birinin ortalama olarak transplantasyondan üç yıl sonra öldüğü öğrenilmiştir. Ancak, gün geçtikçe bu konudaki başarı oranının sürekli artacağına kesin gözüyle bakılmaktadır.

5.4.2. Doku Uyumu/Reddi ve Genetik Temelleri

Alıcı ve verici dokuları arasında yüksek derecede bir uyum bulunmazsa, transplantasyondan kısa bir süre sonra doku reddi kendini gösterir. Doku uyumu, aynı yumurta ikizlerinde (özdeş ikizler) en yüksek oranda görülürken, aralarında genetik bir bağ olmayan bireyler arasında en düşük düzeydedir. Genel olarak, bireyler arasında genetik yakınlık azaldıkça doku uyumu da azalmaktadır.

Doku uyuşmazlığının genetiği, insan genetiğinin en karmaşık konusu olup halen tam anlamıyla anlaşılmış olmaktan çok uzaktır. Doku uyumu ya da uyuşmazlığı, **lenfosit** (bir lökosit tipi) **antijenleriyle** ilgili hücresel bağışıklık reaksiyonlarına dayanan bir olaydır ve teorik olarak, milyonlarca farklı **HLA (human lemphocyte antigene)** fenotipik grubu oluşması mümkündür.

Lenfositlerin yüzeyinde bulunan bu antijenler, ait oldukları hücrelerin, yapısında yabancı antijen taşıyan dokuları tanımasını sağlar ve onlara karşı antikor üretir. Daha sonra bu lökositler, yabancı doku ya da organa saldırarak onu öldürür ve böylece uyuşmazlık olayı ortaya çıkar.

Bağışıklık reaksiyonlarının genetik temelini, insanın 6 nolu otozomu üzerinde yer alan en azından dört lokus oluşturmaktadır. Pearson ve arkadaşları, 1979 yılında söz konusu kromozom üzerinde gerçekleştirdikleri araştırmalar sırasında, **HLA lokuslarının** 6 nolu kromozomun kısa kolu üzerinde p21 bandı ile terminal kısım arasında yer aldığını göstermişlerdir. Bu lokusların hepsine birlikte **ana doku uyuşmazlığı kompleksi (MHC)** adı verilmektedir. Kromozom üzerinde yaklaşık 2sM'lık bir bölgeyi işgal eden bu lokuslar, terminalden sentromere doğru sıralanışlarına göre HLA **–A**, HLA-**B**, HLA –**C** ve HLA-**D** olarak isimlendirilirler.

Her lokusta çok sayıda allel bulunduğundan ve her lokusta bu allellerden herhangi biri bulunabileceğinden, iki bireyin **MHC genotipi açısından birbirinin aynı olma olasılığı** pratik olarak sıfırdır. MHC lokuslarının birbirlerine çok yakın olması nedeniyle aralarında krosingover olma olasılığı da çok düşüktür. 1980 yılına kadar 6 nolu otozomların yalnızca birisi için HLA –A'da **20**, HLA-B'de **40**, HLA-C'de **8**, ve HLA-D'de **12** allelin yer aldığı ortaya konmuştur ve bu allellerin daha fazla sayıda olduklarının da çok yüksek bir olasılık olduğu düşünülmektedir. Yalnızca, günümüzde bilinen alleller dikkate alındığında, bunların **20 x 40 x 8 x 12 = 76.800 farklı genetik kombinasyon** meydana getirebilme olasılığı vardır. Diploid durumunda bu olasılık milyonlara ulaşmaktadır. Yani iki kişinin aynı HLA genotipine sahip olma olasılığı, daha açıkçası iki kişinin dokularının birbirleriyle uyumlu olma olasılığı milyonda bir gibi düşük bir orandır. Bu polimorfizm, organ ve doku transplantasyonlarında karşılaşılan güçlüklerin nedenini açıklayabilir.

BEŞİNCİ BÖLÜM İLE İLGİLİ SORULAR VE PROBLEMLER

5.1. Aşağıdaki terimleri tanımlayınız ve çift olarak yazılmış olanların arasındaki farkları belirtiniz.

a) Allel – multipli allel

b) Dominansi

c) Eksik dominansi – kodominansi

d) Self sterilite

e) Kan uyuşmazlığı – eritroblastosis fetalis

f) Doku uyumu – doku reddi.

5.2. Minkte (*mustela vison)* vücut (kürk) rengi yabanıl (siyah – kahve), platin (gümüş – yeşili) ve koyu gridir.

İki yabanıl mink arasında yapılan çaprazlamalardan bazen hepsi yabanıl tip, bazen 3 yabanıl 1 platin ve bazen de 3 yabanıl 1 gri renkte yavrular meydana gelmektedir.

Gri x Gri çaprazlamasından bazen hepsi gri ve bazen de 3 gri ve 1 platin rengi yavru oluşmaktadır. Platin x Platin çaprazlamasından ise yalnızca platin renkli yavrular meydana gelmektedir.

a) Minkte kürk rengini kontrol eden genleri dominantlık sırasına göre sıralayınız.

b) Kürk renginin kalıtımından kaç allelin sorumlu olduğunu bulunuz.

c) Gri renkten sorumlu kaç farklı genotip vardır?

d) Eğer herhangi bir çaprazlama sonucunda 1 gri, 2 yabanıl ve 1 platin rengi yavru meydana gelmişse, ebeveynlerin kürk rengi nedir?

5.3 Tavşanlarda yabanıl tip kürk rengi (C^+), çinçila (c^{ch}) üzerine dominanttır. Çinçila himalayanın (c^h) ve o da albinonun (c) üzerine dominanttır. Buna göre;

a) C^+c^{ch} x c^hc,

b) c^{ch} c^h x c^{ch} c^h ,

c) C^+c x c^{ch} c

çaprazlamalarının her birinden beklenen fenotipik oran ne olur?

5.4. S_1S_2 sterilite genlerine sahip heterozigot bir bitkiyi S_1S_3, S_1S_2, S_2S_3 ve S_3S_4 bitkilerinin polenleriyle ayrı ayrı tozlaştırmak mümkün müdür? Mümkün olan çaprazlamalardan hangi zigotlar meydana gelir ve bunların oranları ne olur?

5.5. S_1S_2 sterilite genlerine sahip bir tütün bitkisi, S_4S_5 sterilite genlerine sahip başka bir bitki ile çaprazlanırsa, yavru nesilde hangi kombinasyonlar meydana gelir?

5.6. İki palomino atı (yelesi siyah, kuyruğu beyaz altın renkli bir at cinsi) arasındaki çaprazlama sonucunda 1 kestane, 2 palomino ve 1 tane de kremello yavru meydana gelmiştir. Öte yandan, kestane X kremello çaprazlamasından ise her zaman kestane renkli yavrular oluşmaktadır. Buna göre, aşağıdaki çaprazlamalardan meydana gelecek yavrular arasında hangi fenotipik oranları beklersiniz?

a) Palomino x kestane

b) Palomino x Kremello

c) Kremello x Kremello

d) Palomino atlarının saf ırk olarak elde edilmesi mümkün müdür? Neden?

5.7. Yüzeysel olarak bakıldığında tam dominant olarak görülen birçok özelliğin, daha yakından incelendiğinde gerçekte eksik dominansi gösterdiği anlaşılır. Bunun en çarpıcı örneklerinden biri, dominansi konusunda ayrıntılı olarak anlatıldığı gibi, bezelyelerdeki yuvarlak ve buruşuk tohum şekli özelliğidir. Kitabınızdaki bu konuyu tekrar okuyarak, tohum şekli bakımından heterozigot olan bir bezelye bitkisinin kendileştirildiğini düşününüz. Buna göre, kendileşme sonucu meydana gelecek tohumlar arasında;

a) Dış görünüşleri bakımından?

b) Nişasta tanelerinin miktarı bakımından?

hangi fenotipik oranları beklersiniz?

5.8. Endülüs tavuklarında tüy rengi siyah, beyaz ve mavi olmaktadır. Bir mavi Endülüs tavuğu ile mavi Endülüs horozu arasında yapılan çaprazlama sonucunda yaklaşık olarak 1 siyah: 2 mavi: 1 beyaz oranında civciv meydana gelmiştir.

a) Endülüs tavuklarında tüy renginin kalıtım modeli ve bunun genetik temeli nedir?

b) Saf ırk mavi Endülüs tavuklarını elde etmek mümkün müdür? Niçin?

5.9. Tavuklarda görülen bir başka özellik kıvrık tüy şekline karşı normal tüy şeklidir. Homozigotlar (FF) normal düz tüylere sahipken, F′F′ homozigotların aşırı derecede kıvrılmış tüyleri vardır. FF′ heterozigotlarının tüyleri ise orta derecede bir kıvrılma gösterir. Orta derecede kıvrık tüyleri olan mavi Endülüs tavuğu ile horozunun çaprazlanmasıyla meydana gelecek yavrular arasında hangi fenotipik oranları beklersiniz? [Bu problemde iki ayrı özelliğin (renk ve şekil) söz konusu olduğuna dikkat ediniz.]

5.10. Domateslerde meyvelerin tüylenmesinin (örtü tüylerinin) derecesi, gövde ve yaprakların tüylenmesinden bağımsız olarak değişir.

Meyvenin örtü tüyleri düz (P_) ya da kabarık (pp) olurken, gövde ve yapraklar tüylü (HH), seyrek tüylü (Hh) ya da tüysüz (hh) olabilmektedir. Herhangi bir çaprazlama sonucu oluşan tohumların ekilmesiyle 50 domates bitkisi oluşmuştur; bunların fenotipik ayrışımı 9 düz – tüylü: 19 düz – seyrek tüylü: 8 düz – tüysüz: 3 kabarık–tüylü: 7 kabarık – seyrek tüylü: 4 kabarık – tüysüz şeklinde olmuştur.

a) Çaprazlanan ebeveyn bitkilerinin genotipleri nedir?

b) Adı geçen bütün yavru bitkilerin genotipleri nedir?

5.11. ABO kan sistemini kontrol eden I^A, I^B, I^0 allellerini dikkate alarak, aşağıdaki şıklarda verilen kan tiplerini meydana getiren ebeveynlerin genotiplerini gösteriniz:

a) Dört tip (A, B, AB ve O) kanı,

b) B kan tipinin en yaygın olduğu 3 kan tipini,

c) AB kan tipinin en yaygın olduğu 3 kan tipini

d) A kan tipinin en yaygın olduğu 2 kan tipini.

5.12. Bir hastanede aynı zamanda üç bebek doğmuştur. Bu bebeklerin kan grupları A, B ve AB'dir. Eğer, aynı zamanda doğum yapan üç çift ebeveynin kan gruplarının

a) A ve B

b) AB ve O

c) B ve B

olduğu biliniyorsa, hangi bebeğin hangi çifte ait olduğunu saptayınız.

5.13. İnsanlarda, ABO sistemine ek olarak, en azından otuz kan tipi daha keşfedilmiştir. Antijen tespiti ile ilgili minimum otuz farklı genden gelen bu kan grupları arasında, elinizdeki bu kitapta açıklanan MN tipi kandan başka Duffy, Diego, Kell, Lewis, Lutheran vb. bulunmaktadır.

a) LM ve LN allellerinin nasıl bir kalıtım modeli gösterdiğini,

b) Genotipleri MN olan bir karı- kocanın çocukları arasında beklenen fenotipik oranın ne olacağını saptayınız.

5.14. Kan grubu BRh – olan bir kadın ile ORh + bir erkek evlenirse,

a) Çocuklar arasında hangi fenotipik oran beklenir?

b) Bu evlilikte eritrolostosis fetalis görülür mü? Niçin?

(Not: Kadını B grubu ve erkeği de Rh faktörü açısından heterozigot alınız).

5.15. Doğum hastanesinde doğum yapan Bayan X ve kocası, hastaneden kendilerine yanlış bebek verildiğini iddia etmektedirler. Yapılan kan testleri Bay X'in AMN, Bayan X'in ABM ve bebeğin de OMN olduğunu ortaya koymuştur. Bay ve Bayan X çifti, iddialarında haklı mıdır? Neden?

6. BÖLÜM

ALLEL OLMAYAN GEN ETKİLEŞİMLERİ VE DİHİBRİT ORANLARINDAN SAPMALAR

Önceki bölümlerde her özelliğin tek bir gen ile belirlendiği kalıtım modelleri anlatılmıştır. Ancak, bazı özellikler vardır ki, bunların fenotipte ortaya çıkması, iki ya da daha fazla farklı genin karşılıklı etkileşimine bağlıdır. Bu gibi durumlarda, allel olmayan genlerin ürünleri, birlikte etki ederek fenotipi meydana getirir. Bu tür etkileşimler organizmalar arasında oldukça yaygın olarak görülmektedir. Aslında basit olarak görünen bir özellik bile, kompleks gelişimsel basamaklar vasıtasıyla oluşma eğilimi göstermekte ve bu sırada söz konusu olayın farklı kısımları farklı genlerle kontrol edilmektedir. Daha açık bir şekilde ifade edilirse, bir fenotipik özelliğin meydana gelmesi, her biri farklı genlerle kontrol edilen bir dizi kimyasal reaksiyonun gerçekleşmesine bağlıdır. Burada olduğu gibi, allel olmayan genlerin bir özelliğini ortaya çıkarmak üzere gerçekleştirdikleri etkileşimler **epistasi**, **yeni fenotiplerin oluşumu** ve **pleiotropi** olarak gruplandırılır.

6.1. Epistasi

Aynı özelliğin gelişimi üzerine etki eden, beklenen fenotipik oranları değiştiren ve allel olmayan iki ya da daha fazla genin etkileşim biçimine **epistasi**

adı verilmektedir. Epistasi terimi, bir allel çiftinin bir veya iki üyesinin fenotipte ifade edilmesinin, allel olmayan başka bir gen tarafından maskelenmesini tanımlamak için kullanılır. Bu durumda, fenotipte etkisini gösteren gen **epistat**, etkisi maskelenen gen ise **hipostat** olarak isimlendirilir. Bu yönüyle epistasi dominansiye benzer fakat ondan önemli bir farkı vardır. Dominansi aynı genin allelleri arasındaki ilişkiyi ifade ederken, epistasi allel olmayan farklı genler arasındaki ilişkiyi ifade etmektedir. Esasında, inhibe edici (engelleyici) bir etkiyi ima eden epistasinin klasik bir tanımını yapmak gerçekten zordur.

Epistasi konusu gen ifadesinin (gen işleyişinin) aydınlatılmasına çok önemli katkılar sağlamıştır. Konu ilginç olduğu kadar, aynı zamanda çok da karmaşıktır. **Gen ifadesinin** / işleyişinin, yani genlerin etkilerini fenotipe yansıtmaları olayının, ne denli karmaşık olduğu, özellikle komplementer genler tartışılırken görülecektir.

Canlılar arasında çok çeşitli epistasi şekilleri vardır ve bunlar 9 : 3 : 3 : 1 dihibrid fenotipik oranını modifiye etme (değiştirme) biçimlerine göre gruplandırılmaktadırlar.

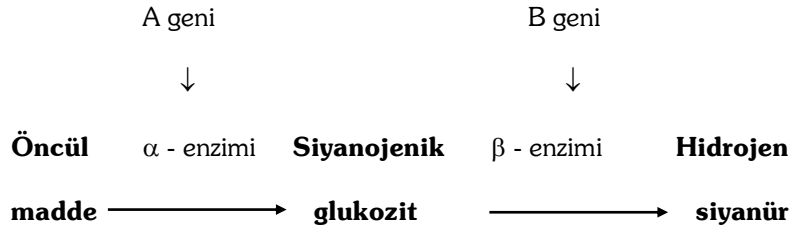
6.1.1. Komplementer (Tamamlayıcı) Genler (9 : 7 Oranı)

Epistatik ilişkilerin en klasik örneği beyaz üç gül (*trifolium repens)* bitkisinden gelmiştir. Bu bitki türünün bazı ırkları yüksek oranda hidrojen siyanür (HCN) içerirken, bazı ırkları bu maddeyi içermemektedir. Hidrojen siyanür içeren ırklar pozitif, içermeyenler ise negatif olarak gösterilir. Bu bitkide, hidrojen siyanür vejetatif büyüme ile zenginleşmekle beraber, bu bitkileri yiyen sığırlarda toksik bir etki gözlenmemiştir.

Hidrojen siyanür bakımından pozitif olan saf ırk ile negatif olan saf ırk arasında yapılan çaprazlamada, F_1 bitkilerinin hepsi pozitif olmuştur. Bu F_1 bitkilerinin kendileştirilmesiyle F_2'de toplam 607 birey elde edilmiştir; bunların 351 tanesinin HCN pozitif ve 256 tanesinin ise HCN negatif olduğu anlaşılmıştır. Bu sonuçlar basit bir monohibrid çaprazlamanın F_2 fenotipik oranı gibi görülmekteyse de, uygulan X^2 testi, bu ayrışımın 3 : 1 oranında çok 9 : 7 oranına daha uygun olduğunu ortaya koymuştur. Dolayısıyla üçgül bitkisinde HCN'ye sahip olma özelliğinin bir gen çiftiyle değil, iki gen çiftiyle kontrol edildiği sonucuna varılmıştır.

Yapılan biyokimyasal analizler, üçgül bitkisinde hidrojen siyanürün spesifik bir enzim ($\beta-$ enzimi) tarafından kataliz edilen biyokimyasal bir reaksiyonla **siyanojenik glukosit** maddesinden sentezlendiğini ortaya koymuştur. Siyanojenik glukozidin ise bir öncül substanstan bir başka enzimin ($\alpha-$ enzimi) katalizörlüğünde meydana geldiği anlaşılmıştır. Anlaşılacağı gibi, HCN'nin

üretiminden iki farklı enzim ve bu nedenle de iki farklı gen sorumludur. Hidrojen siyanürün oluşumu ile ilgili biyokimyasal reaksiyon şudur:



Reaksiyondan görüldüğü gibi, öncül maddenin siyanojenik glukozide dönüştürülmesi için **A** genine, siyonojenik glukosidin hidrojen siyanüre dönüştürülmesi için de **B** genine gereksinim vardır. Bu nedenledir ki, HCN pozitif bitkilerin genotipi **A _ B_** olmalıdır. **aaB_** ve **aabb** genotipindeki bitkiler fonksiyonel **A** geninden yoksun oldukları için **α** -enziminden de yoksundur ve bu nedenle siyanojenik glukosidi meydana getirememektedirler. Bun karşılık **A _ bb** bitkileri ise, fonksiyonel **B** geninden yoksun oldukları için **β–** enziminden de yoksundur ve dolayısıyla siyanojenik glukosidi hidrojen siyanüre dönüştürememektedirler. Yani, aaB_, A –bb ve aabb genotiplerinin hepsinin fenotipi HCN negatiftir.

Şimdi yukarıdaki açıklamalara dayanarak saf ırk HCN + X HCN – çaprazlama şeması kurulabilir:

P : HCN + AABB X HCN – aabb

P_G : (AB) (ab)

F_1 : $\underbrace{AaBb}_{HCN+}$

$F_1 \times F_1$: AaBb x AaBb

1/4 AB 1/4 AB

1/4 Ab 1/4 Ab

1/4 aB 1/4 aB

1/4 ab 1/4 ab

F_2 : $\underbrace{9/16\,A_B_}_{9\,HCN+}$: $\underbrace{3/16\,A_bb : 3/16\,aaB_ : 1/16\,aabb}_{7\,HCN-}$

Sonuç olarak şunu söylemek mümkündür ki, HCN pozitif özelliğini oluşturmak için, allel olmayan A ve B dominant genlerinin bir arada olmaları ve söz konusu özellik için birbirlerini tamamlamaları gerekmektedir. Böyle genlere **komplementer (tamamlayıcı) genler**, bu kalıtım modeline de **komplementer kalıtım** denilir. Komplementer kalıtımın F_2'deki tipik fenotipik açılım **oranı 9 : 7** olup, bu 9 : 3 : 3 : 1 oranının bir modifikasyonu (sapması)'dur.

6. 1.2. Modifikatör (Değiştirici) Genler (13:3 Oranı)

Bu etkileşimler, epistatik ilişkilerin klasik örneklerini oluşturmaktadır. Bu tip etkileşimde, bir gen çiftinin bir ya da her iki alleli, allel olmayan başka bir gen çiftinin fenotipte etkisini göstermesini engellemektedir. Bu nedenle, bu tip genler aynı zamanda **inhibitör (engelleyici) genler** olarak da bilinir. Bu tür epistasinin en iyi bilinen örneklerinden bir tanesi, Beyaz Legorn ve Beyaz Wiyendot tavuklarının tüy rengi kalıtımıdır. Beyaz **Legorn** tavukları, pigment oluşumunu sağlayan dominant bir **"C"** genine sahiptir; fakat onlar aynı zamanda **"C"** genin pigment üretmesini engelleyen dominant bir **inhibitör (I)** gene de sahiptirler. Bu nedenle, **I _ C _** genotipli Legorn tavukları beyaz renkli olmaktadır. Öte yandan, beyaz **Wiyendot** tavukları ise dominant **C** geninden yoksundur ve genotipleri **iicc** dir. Saf ırk beyaz Legorn x beyaz Wiyendot çaprazlamasından meydana gelen F_1 yavrularının hepsi beyazdır. Dihibrid F_1 yavruların kendileşmesiyle, aşağıdaki çaprazlamadan da görüleceği gibi, farklı iki fenotipik grup oluşmaktadır.

P : ♀ Beyaz Legorn X ♂ Beyaz Wiyendof

II CC ii cc

G : IC ic

F_1 : IiCc (Beyaz)

F_1 x F_1 :

IiCc	IiCc
1/4 IC	1/4 IC
1/4 Ic	¼ Ic
¼ iC	1/4 iC
¼ ic	¼ ic

$$F_2 : \underbrace{9/16C_\dot{I}_}_{9\,\text{Beyaz}} : \underbrace{3/16C'-ii}_{3\,\text{Renkli}} : \underbrace{3/16cc\dot{I}_}_{3\,\text{Beyaz}} : \underbrace{1/16ccii}_{1\,\text{Beyaz}}$$

Görüldüğü gibi F_2'de **13: 3** oranında beyaz**:** renkli birey oluşmaktadır.

Bunlardan yalnızca $\frac{3}{16}$ oranında temsil edilen iiC- bireyleri renklidir. Çünkü renk pigmentini oluşturan C′ dominant genini maskeleyecek I dominant geni yoktur. 13 : 3 fenotipik ayrışım oranı, 9 : 3 : 3 : 1 fenotipik ayrışımın bir modifikasyonudur.

6.1.3. (9 : 4 : 3 Oranı)

Bu dihibrid oranı, genellikle 9 : 3 : 4 oranı olarak bilinir ve bir gen lokusundaki resesif bir allel için homozigot olma durumunun, farklı bir genotipin fenotipte ifade edilmesinin maskelenmesini anlatır. Örneğin, **aa** genotipi, beraberinde **B _** ya da **bb** genotipi olduğunda bile kendi fenotipini gösteriyorsa, o zaman 9 : 3 : 4 oranı meydana gelir.

Farelerde grimsi vücut örtüsü, **aguti** olarak isimlendirilir. Aguti tipi vücut örtüsü, dominant bir **A** alleli tarafından meydana getirilir; buna karşılık **aa** genotipinde olan hayvanların kürk rengi ise **siyahtır**. Öte yandan, bu hayvanlarda dominant bir C geni, herhangi bir kıl rengi pigmentinin oluşumu için gereklidir; **cc** resesif homozigotlar ise pigment oluşturamadıkları için **albino**dur.

Saf ırk aguti x Albino çaprazlamasından meydana gelen F_1'lerin tamamı agutidir. F_2'de ise, aşağıdaki çaprazlamada görülen fenotipik gruplar ortaya çıkar.

P :	Saf ırk aguti AACC	x	Albino aacc
P_G :	(AC)		(ac)
F_1 :	AaCc Aguti		
F_1 x F_1 :	AaCc	x	AaCc
	1/4AC		1/4 AC
	1/4 Ac		1/4 Ac
	1/4 aC		1/4 aC
	1/4 ac		1/4 ac

$$F_2 : \underbrace{9/16A_C_}_{\text{9 aguti}} : \underbrace{3/16A_cc}_{\text{3 albino}} : \underbrace{3/16aaC_}_{\text{3 siyah}} : \underbrace{1/16aacc}_{\text{1 albino}}$$

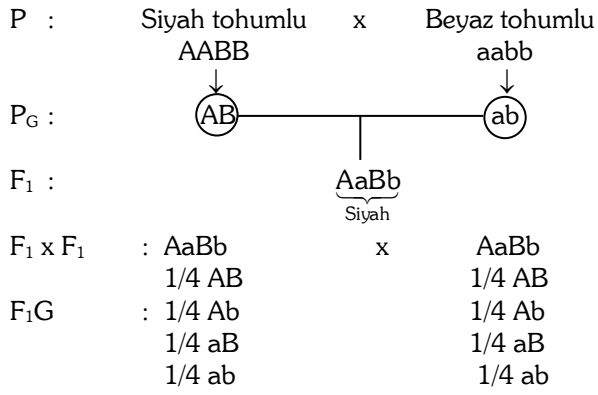
Görüldüğü gibi F_2'de 9 aguti : 4 albino : 3 siyah birey oluşmuştur. Burada $\frac{3}{16}$ oranındaki resesif **aa** genotipli bireyler de fenotipe kendi etkisini (siyah) yansıtmıştır. 9 : 4 : 3 ayrışım oranı da, F_2'de dihibrid kalıtım için beklenen 9 : 3 : 3 : 1 fenotipik oranının bir başka modifikasyonudur.

6.1.4. (12 : 3 : 1 Oranı)

Bu çeşit modifiye edilmiş dihibrid oranı, bir genin dominant allelinin, farklı bir genin genotipini maskelediği zaman ortaya çıkar ve bu nedenle de daha önce anlatılan modifikatör / inhibitor genlerin etkileşim mekanizmasını andırır. Örneğin, eğer dominant **A** geni, **B_** ve **bb** genotiplerinin fenotipte etkilerini göstermesini maskeliyorsa, o zaman **A_B_** ve **A _ bb** genotipleri aynı fenotip olarak ifade edileceklerinden 12 : 3 : 1 oranı ortaya çıkacaktır.

Yulaf bitkisinde tohum kabuğunun renginin kalıtımı ile ilgili bir çalışmada, siyah kabuklu bir veryete ile beyaz kabuklu bir veryete çaprazlanmıştır. Meydana gelen F_1 bitkilerinin tohum kabuğu siyah renkli olmuştur. F_1 bitkilerinin kendileştirilmesiyle F_2'de toplam 520 yavru arasında 418 tanesinin siyah kabuklu, 106 tanesinin gri kabuklu ve 36 tanesinin de beyaz kabuklu olduğu görülmüştür. Gözlenen bu fenotipik oran

$\frac{418}{36} \cong 11{,}6 : \frac{106}{36} \cong 2{,}9 : \frac{36}{36} = 1$, yani 12 : 3 : 1 oranına çok yakındır. Bu oran öncelikle yulaf bitkisinde tohum kabuğu renginin farklı iki gen çiftiyle kontrol edildiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, ayrıca, siyah kabuk fenotipinin dominant bir allel **(A)** ve gri kabuk fenotipinin de başka bir dominant allel **(B)** tarafından belirlendiğini; fakat gri kabuk renginin **aa** homozigotlarında ortaya çıkabildiğini gösterir. (Çünkü F_1'ler siyahtır). Bu açıklamaya dayanarak çaprazlanan saf orijinal ırkların AABB (siyah), aabb (beyaz) olmaları gerektiği söylenebilir. AABB (siyah) X aabb (beyaz) çaprazlamasının F_1 ve F_2 nesillerinin genotip ve fenotiplerin ne olacağı aşağıdaki çaprazlama ile bulunur. Çaprazlamanın sonuçları incelendiğinde, F_2'deki 12 siyah : 3 gri : 1 beyaz fenotipik oranının beklenen 9 : 3 : 3 : 1 oranının bir modifikasyonu olduğu görülür.



$$F_2 : \underbrace{9/16A_B_}_{\text{9 siyah}} : \underbrace{3/16A_bb}_{\text{3 siyah}} : \underbrace{3/16aaB_}_{\text{3 gri}} : \underbrace{1/16aabb}_{\text{1 beyaz}}$$

Dört alt başlık halinde tartışılan bu epistatik ilişkiler toplu halde **Tablo 6–2**'de verilmiştir. Her ne kadar Tablo 6-2'deki bu modifiye olmuş oranlar, genellikle epistasinin farklı tiplerini teşhis etmek için kullanılmaktaysa da, belirli bir çaprazlama sonucunda meydana gelen oranı kullanırken biraz dikkatli olmak gerekir, çünkü söz konusu oran fenotipin nasıl tanımlandığına ve nasıl ölçüldüğüne bağlıdır. Örneğin, çok yakın zamanlarda yapılan analizler, **"A – bb"** genotipindeki bitkilerin de hidrojen siyanürü üretebildiğini, fakat bu üretimin **"A _B_"** genotipindeki bitkilerin üretim hızından çok yavaş olduğunu ortaya koymuştur. Eğer beyaz üçgül bitkisinde fenotip siyanürün hızlı ve yavaş üretilmesi ya da hiç üretilmemesi şeklinde tanımlanırsa, o zaman AaBb x AaBb dihibrid çaprazlanmasın sonucu, 9 pozitif : 7 negatif oranından çok 9 hızlı (A_B_): 3 yavaş (A_bb): 4 negatif (aaB _ ve aabb) oranı elde edilir. Dolayısıyla ayrışım oranlarını kullanırken başka faktörlere de bakmak gerekebilir.

Tablo 6 – 2: *Allel olmayan genler arasında gözlenen epistatik etkileşimler ve 9:3:3:1 fenotipik oranından sapmalar.*

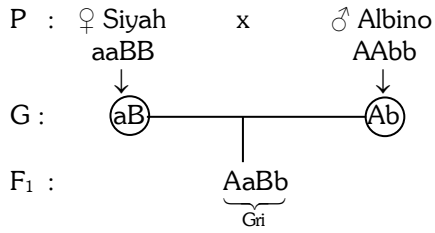
Etkileşimin Şekli	Etkileşimin Yapısı	Etkileşimin Örneği	Çaprazlanan dihibrid yavrular arasındaki oranlar	
Kompl. gen etkileşimleri	İkinci bir genin ifadesi için birinci gen ifadesinin gerekli olması durumu	a)Farelerde post rengi ve modeli	9 Aguti 3 Düz 4 Beyaz	9A_B_ 3aa B_ {3A _ bb 1aa bb
		b)Kokulu bucakta çiçek rengi	9 Mor 7 Beyaz	9A_B_ {3A – bb 3aa B _ 1aa bb
Modifikator gen etkileşiml.	Bir genin ifadesinin diğer bir gen tarafından maskelenmesi durumu	a) Yaz kabağında meyve rengi	12 Beyaz 3 sarı 1 yeşil	{9 A _ B _ 3A _ bb 3 aa B_ 1aa bb
		b) Tavuklarda tüy rengi	13 Beyaz 3 Renkli	{9A _ B _ 3A – bb 1aa bb 3 aa B
Duplike gen etkileşimleri	Farklı genlerin aynı fonksiyona sahip olması durumu	a) Domuzlarda renk	9 Kırmızı 6 Kum rengi 1 Beyaz	9 A_B_ {3A _ bb 3aaB _ 1 aabb
		b)Çoban çantası bitkisinde tohum şekli	15 üçgen 1 oval	{9A _ B _ 3A _ bb 3aaB _ 1 aabb

Örnek Problem 6 – 1: Siyah bir dişi fare ile albino erkek farenin çaprazlanması sonucu oluşan bütün yavru fareler gri renkli olmuştur. Bu yavrulardan bir erkek ile bir dişi erişkin hale gelince çaprazlandıkları zaman $\frac{9}{16}$ gri, $\frac{3}{16}$ siyah ve $\frac{4}{16}$ albino yavruyu meydana getirdikleri görülmüştür.

Buna göre çaprazlamayı genetik formülleriyle gösterin ve kalıtım modelini açıklayınız.

Çözüm 6 – 1: F_2 neslinde 16 kombinasyon (9+3+4 = 16) oluştuğuna göre, bu farelerde renk kalıtımı $2^n = 2^4 \Rightarrow n = 4$ allel ile kontrol edilmektedir. Yani bu olayda farklı iki gen çiftinin etkileşimi söz konusudur. Farklı iki dominant genin etkileşimi F_2 için beklenen 9 : 3 : 3 : 1 oranını 9 : 3 : 4 şekline dönüştürmüştür. 9 : 3 : 4 oranı komplementer ilişkiyi gösterir. Ayrıca, F_1'nin tamamının gri olması ve ana – baba bireylerinde gri rengin olmaması, bu özelliğin ana – baba bireylerindeki dominant genlerin bir araya gelmesiyle oluştuğunu düşündürür.

Allel olmayan bu genlerden biri **A**, diğeri **B** ile gösterilirse, **A_B_** genotipinin gri fenotipi verdiği anlaşılır. Ebeveynlerde gri renk olmadığına göre, bu genlerin biri dişi ebeveynde, diğeri erkek ebeveynde olmalıdır. Ayrıca dişi ebeveyn siyah olduğuna göre, genlerin biri renk oluşturabiliyor, fakat diğeri oluşturamıyor demektir. Eğer siyah renk geni **B** ile gösterilirse, çaprazlama aşağıdaki gibi gösterilir.



$F_1 \times F_1$: AaBb x Aa Bb

1/4 AB — 1/4 AB
1/4 Ab — 1/4 Ab
1/4 aB — 1/4 aB
1/4 ab — 1/4 ab

$$F_2 : \underbrace{9/16\,A_B_}_{9\,Gri} : \underbrace{3/16\,A_bb}_{3\,Albino} : \underbrace{3/16\,aaB_}_{3\,Siyah} : \underbrace{1/16\,aabb}_{1\,Albino}$$

Sonuç olarak, 9 Gri : 3 Siyah : 4 Albino oranı elde edilmiş olur.

Örnek Problem 6 - 2: Soğan (*allium çepa)*) bitkisinde soğanların kırmızı olması dominant **R** alleli, sarı olması ise resesif **r** alleli ile meydana getirilmektedir. Ancak, bu allellerin söz konusu renkleri oluşturabilmeleri için bir de dominant **C′** genine gereksinimleri vardır. **cc** genotipinde ise renk oluşmamaktadır.

Kırmızı soğanlı x Sarı soğanlı çaprazlamasından elde edilen tohumlar ekildiğinde meydana gelen bitkiler kırmızı, sarı ve renksiz soğanları vermektedir. Meydana gelen bu farklı fenotipik gruplar hangi oranlarda oluşmuştur?

Çözüm 6 – 2: Çaprazlanan kırmızı soğanlı bitkinin **C_R_** genotipinde, sarı soğanlı bitkinin ise **C _rr** genotipinde olması gerekir. Ayrıca, yavru bitkiler arasında renksiz soğanların **cc _** olması, ebeveynlerin renk oluşumunu sağlayan gen açısından heterozigot **Cc** olduğunu, sarı soğanlıların **_rr** olması da kırmızı renkli ebeveynin kırmızı renk açısından heterozigot olduğunu ifade eder.

Buna göre ebeveyn bitkilerinin genotipleri **CcRr** (kırmızı) ve **Ccrr** (sarı) şeklinde yazılır. Bu iki bitkinin çaprazlanmasıyla,

Ebeveynler	:	CcRr	x	Ccrr
		1/4 CR,		1/2 Cr
Gametler	:	1/4 Cr,		1/2 cr
		1/4 cR,		
		1/4 cr,		

Yavru bitkiler : $\underbrace{1/8CCRr}_{\text{Kırmızı}} : \underbrace{1/8CCrr}_{\text{Sarı}} : \underbrace{1/8CcRr}_{\text{Kırmızı}} : \underbrace{1/8Ccrr}_{\text{Sarı}} : :$

$$\underbrace{1/8CcRr}_{\text{Kırmızı}} : \underbrace{1/8Ccrr}_{\text{Sarı}} : \underbrace{1/8ccRr}_{\text{Renksiz}} : \underbrace{1/8ccrr}_{\text{Renksiz}}$$

olmak üzere $\frac{3}{8}$ Kırmızı : $\frac{3}{8}$ Sarı : $\frac{2}{8}$ Renksiz yavru elde edilmiş olur.

6.2. Yeni Fenotipleri Meydana Getiren Gen Etkileşimleri

Allel olmayan farklı dominant genlerin etkileşimleriyle, fenotipte değişik özelliklerin ortaya çıktığı kalıtım modelleri de vardır. Bu tür olayların mekanizması pek fazla bilinmemekle beraber, ilke olarak daha önce açıklanan genel kalıtım şemasının dışına çıkmamaktadır.

Bunun en iyi bilinen örneği, evcil tavuk ırklarındaki ibik şeklinin kalıtımıdır. Legorn ırkı tavuklar **tek ibik** ya da **(balta ibik)** olarak isimlendirilen bir ibik şekline sahiptir. Wiyendotlar (Amerika'da bulunan bir tavuk ırkı) **gül ibik**, Brahmanlar (kısa kuyruklu Asya tavuğu) ise **bezelye ibik**lidirler. Viyendotlar ile Brahmanlar çaprazlandığı zaman, F_1 hibridlerinin tamamı, bu iki ebeveyninkinden tamamen farklı bir ibik şekli olan **ceviz ibik** şekline sahip ol-

maktadır. F_1'ler arasında yapılan çaprazlamalar sonucunda oluşan F_2 neslinde ise dört ibik şekli ortaya çıkmaktadır ve bunların oranı 9 ceviz : 3 gül : 3 bezelye : 1 tek (balta) ibik şeklinde olmaktadır. Bu oran, her bir allel çiftinde tam dominansi olduğu zaman beklenen klasik dihibrid oranıdır. İbik şekliyle ilgili iki gen çiftini göstermek için A, a ve B, b sembolleri kullanılarak, genotipler ve bu genotiplerin meydana getirdiği fenotipler şu şekilde yazılır:

A _ B_ : Ceviz ibik, **aa B_** : Bezelye ibik

aabb : Tek ibik, **A _ bb** : Gül ibik

Buna göre, saf ırk Wiyendotlar AAbb (gül ibik), saf ırk Brahmanlar aaBB (bezelye ibik), tek ibik aabb ve F_1 ceviz ibikleri de AaBb genotipinde olur. Anlaşılacağı gibi, F_1 hibridlerinin fenotipi, diğer üç tavuk ırkının hiçbirinde olmayan yeni bir fenotip şeklidir ve bu F^{2}'de de 9/16 oranında ortaya çıkmaktadır.

Örnek Problem 6 – 3: Saf ırk gül ibikli bir Wiyendot tavuğu ile saf ırk bezelye ibikli bir Brahman horozun çaprazlanmasıyla F_1 ve F_2 nesillerinde ibik şekli (fenotip) ne olur?

Çözüm 6 – 3:

p : ♀ Gül ibikli x ♂ Bezelye ibikli

AAbb aaBB

↓ ↓

P_G : Ab aB

F_1 : AaBb

Ceviz ibikli

F_1 x F_1 : AaBb x AaBb

1/4 AB 1/4 AB

1/4 Ab 1/4 Ab

1/4 aB 1/4 aB

1/4 ab 1/4 ab

F_2 : 9/16 A _ B_ : 3/16 A _ bb : 3/16 aaB_ : 1/16 aabb

9 Ceviz ibikli 3 Gül ibikli 3 Bezelye ibikli 1 Tek ibikli

6.3. Pleiotropi

Bir genin etkisi diğer bir gen tarafından değiştirilebildiği gibi, bir gen birden fazla fenotipik özelliği de etkileyebilir. Eğer gelişim olayları yakından incelenecek olursa, hepsi değilse bile, birçok genin genellikle birden fazla fenotipik özellik üzerine etkili olduğu görülebilir. Bu olaya **pleiotropizim,** bu tür genlere de **pleiotropik gen**ler adı verilmektedir. Bunun en iyi örneği *aquilegia vulgaris*te görülmektedir ki onda bir tek gen yapraklarda antosiyan birikmesine, çiçeklerin kırmızı renkli olmasına, gövdenin uzamasına, testanın berrak, endospermin koyu renkli olmasına ve tohum ağırlığının artmasına sebep olur. İnsanda kolların, bacakların ve parmakların çok uzun olmasına neden olan dominant bir gen, aynı zamanda göz merceğinde de bir anormalliğe yol açmaktadır. Göz merceğinin tam yerinde olmaması şeklinde kendini gösteren bu anormallik **ectopia lentis** olarak bilinir.

İnsanlarda pleiotropiye bir başka örnek de **orak hücre anemisi**ne sebep olan gendir. Bu gen, alyuvarların oksijen taşınmasında görev alan hemoglobin proteinin β polipeptit zincirini şifreler. Söz konusu gende oluşan bir mutasyon, 146 amino asitten oluşmuş olan polipeptit zincirinin 6. pozisyonundaki **glutamik** amino asit yerine **valin** amino asidinin geçmesiyle sonuçlanır. Bu mutant **(ya da bozuk)** β - polipeptit zinciri uzun, iğne benzeri hemoglobin proteinin meydana gelmesine neden olur. Bu durum, normalde oval şekilli olan alyuvarların yarım ay şeklini, yani orak biçimini almasına yol açar. Alyuvarların bu şekilde deforme olması, kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır ve **anemi**ye (kansızlık) neden olur. Deforme olmuş alyuvarların bir kısmı da bir araya toplanarak kılcal damarlarda kan dolaşımını zorlaştırır. Orak – hücre anemisi çeşitli ağrılara neden olduğu gibi, büyümenin yavaşlamasına, halsizliğe, sarılığa ve hatta enfeksiyonlara karşı aşırı duyarlılığa da neden olur.

Bütün bu olumsuz etkilerine karşın, orak hücre anemisine yol açan gen bakımından heterozigot olan kişiler **malaria**ya (sıtma) karşı homozigot normal kişilerden daha dayanıklıdırlar.

6.4. Letal (Öldürücü) Genler

Gerek monohibrid çaprazlamada gerekse dihibrid çaprazlamada, letal genler beklenen fenotipik oranları değiştirebilmektedirler. Başlangıçta, mutasyonun, organizmanın yalnızca fenotipini değiştirebildiği düşünülürken, daha 1905 yılında, farelerde kıl rengi kalıtımını inceleyen Fransız Genetikçi L. Cuenot, siyah x siyah çaprazlamasından her zaman siyah renkli yavruların meydana geldiğini, buna karşılık sarı x siyah çaprazlamasından 1 : 1 oranında sarı ve siyah renkli yavruların ortaya çıktığını göstererek sarı renkli farelerin heterozigot olduklarını saptamıştır. Sarı x Sarı çaprazlamasından ise her zaman 2 sarı

: 1 siyah yavru meydana gelmekteydi; yani beklenen 3 : 1 fenotipik oranı 2 : 1'e dönüşmekteydi. Sarı rengi kontrol eden allel **A**, siyah renk alleli de **a** ile gösterilirse, iki sarı fare arasında yapılacak çaprazlama sonucu meydana gelecek yavrular aşağıdaki gibi olacaktır.

Ebeveynler : ♀ Sarı Aa x ♂ Sarı Aa

Gametler : 1/2A, 1/2 a ; $1/2A^S$, 1/2 a

Yavrular : $\underbrace{1/4\,A^SA^S}_{(\text{Ölü})} : \underbrace{2/4\,A^Sa}_{2\,\text{Sarı}} : \underbrace{1/4\,aa}_{1\,\text{Siyah}}$

Bu çaprazlama sonucunun yorumu, **A** allelinin renk bakımından dominant, ancak homozigot durumda letal (öldürücü) etkiye sahip olduğudur. Bu çaprazlamadan beklenen 1 : 2 . 1 genotipik oranı 2 : 1'e ve 3 : 1 fenotipik oranı da yine 2 : 1' e dönüşmüştür.

Letal genlerin en iyi bilinen örneklerinden biri de, mısır bitkisinde klorofil oluşumunu kontrol eden allellerdir. Bu bitkide klorofil oluşumu üzerinde etkili olan çeşitli gen çiftleri tanımlanmıştır. Bu genlerden bir tanesi **G** ile gösterilir ve bu gen normal klorofil üretimini kontrol eder. **G** alleli, **g** alleli üzerine tam dominanttır. Böylece, **GG** ve **Gg** genotipli bitkiler klorofil içerirler ve fotosentez yaparlarken, **gg** genotipine sahip olan bitkiler klorofil sentezleyemezler ve bu nedenle de sarımsı beyaz renkte olurlar.

Heterozigot ebeveynlerin çaprazlanmasıyla aşağıda da görüldüğü gibi 1/4 oranında sarımsı beyaz (klorofilsiz) fidecik elde edilmektedir. Bu fidecikler tohumdaki endosperm tükeninceye kadar yaşamakta ve sonra fotosentezi sağlayacak klorofil sentezlenmediği için ölmektedirler. Böylece, iki heterozigotun çaprazlanmasıyla başlangıçta 3 : 1 oranı elde edilirken, gelişimin ileriki safhalarında bu oran 3:0 oranına dönüşmektedir.

P : Yeşil X Yeşil

Gg Gg

P_G : ½ G, ½ g ; ½ G, 1/2 g

F_1 : ¼ GG: 2/4 Gg ; 1/4 gg

Yeşil Yeşil Sarımsı beyaz (ölür)

1 : 2 : 1 genotipik oranının 2 : 1 oranına dönüşmesiyle, 3 : 1 fenotipik oranı da 3 :0 oranına dönüşmüştür . Anlaşılacağı gibi, örnekte **g** alleli homozigot durumunda (gg) iken letal (öldürücü) etki göstermektedir.

Mısır örneğinde letal etki gelişim sürecinin oldukça erken safhasında olmakla beraber, bu etkinin diğer fizyolojik ve morfolojik sonuçlarını gözleyebilecek kadar yeterli zaman yine de vardır. Sarı renkli homozigot farelerde olduğu gibi, letal etki zigotun oluşmasından itibaren ortaya çıkabileceği gibi, gelişim sürecinin sonlarına doğru da kendini gösterebilir. Letal genler, monohibrid çaprazlamada olduğu gibi dihibrid çaprazlamalarda da beklenen fenotipik oranları değiştirebilmektedir. Örneğin, yine mısır bitkisinde uzun boy **U,** kısa boy **u** allelleriyle kontrol edilirken, **G** alleli normal pigment oluşumuna, **g** alleli de pigment oluşmamasına (albinizm) sebep olmaktadır. Buna göre;

UuHh x UuHh genotipinde iki mısır bitkisinin çaprazlanmasıyla, önce 9 : 3 : 3 : 1 fenotipik oranı elde edilir; fakat. U – hh genotipli 3 bitki ile uuhh genotipli bir bitkinin çimlendikten bir süre sonra fotosentez yapamadıkları için ölmelerine bağlı olarak bu oran da 9 : 3 oranına dönüşür. (Bu sonuçları görebilmek için çaprazlamayı kendiniz yapınız.)

Örnek Problem 6 – 4: Tavuk ve horozlarda

a) Kısa bacaklı x Kısa bacaklı çaprazlamasından

1972 kısa bacaklı ve 955 normal bacaklı,

b) Kısa bacaklı x Normal bacaklı çaprazlamasından ise

1676 kısa bacaklı ve 1661 normal bacaklı yavru elde edilmiştir.

Bu olayı nasıl açıklarsınız?

Çözüm 6 – 4:

a)Kısa bacaklı x kısa bacaklı çaprazlamasından; kısa bacaklı yavruların yanında normal bacaklı yavruların da oluşması, kısa bacak özelliğinin dominant olduğunu gösterir. Buna göre ebeveynler heterozigot olmalıdır. Öte yandan,

$\frac{1972}{955} = 2; \frac{955}{955} = 1$ sonucu, fenotipik oranın 2 : 1 olduğunu; yani kısalacak karakterinin homozigot durumda iken letal olduğunu gösterir.

b) $\frac{1676}{1661} = 1; \frac{1661}{161} = 1;$ yani 1 : 1 oranı kısa bacaklı ebeveynlerin heterozigot olduğunu ifade eder.

ALTINCI BÖLÜM İLE İLGİLİ SORULAR VE PROBLEMLER

6.1. Aşağıdaki terimleri açıklayınız.

a) Epistasi

b) Pleiotropi

c) Komplementer genler

d) Modifikatör genler

e) Letal genler

e) Orak hücre anemisi

6.2. Mısır bitkisinde bir çeşit bitkisel hastalığa duyarlılık, bağımsız ayrışma gösteren iki gen ile kontrol edilir. Söz konusu hastalığa karşı A _ B _ genotipindeki bireyler yüksek derecede dirençli, A_bb bireyleri orta derecede dirençli, aaB_ bitkileri hafif derecede dirençli, aabb genotipli bireyler ise tamamen dirençsizdir.

Elinde orta derecede dirençli ve hafif derecede dirençli iki ayrı mısır ırkı olan bir yetiştiricinin, yüksek derecede dirençli saf ırk mısır bitkisini elde etmesi için nasıl bir yol izlemesi gerekmektedir?

6.3. En azından bir A ve bir B genine sahip olan fareler aguti siyah, aaB_ genotipli fareler düz siyah, A _ bb genotipli olanlar aguti kahve (tarçın) ve aabb genotipli olanlar ise düz kahverengi kıllara sahiptirler.

a) Aguti kahverenginde bir erkek fare ile aguti siyah renkli dişi bir farenin çaprazlandırılması sonucunda yaklaşık 3/8 oranında aguti siyah, 3/8 oranında aguti kahve, 1/8 oranında düz siyah ve 1/8 oranında da düz kahverengi yavru meydana gelmiştir. Ebeveyn bireylerinin genotipleri nedir?

b) Düz siyah renkli bir erkek ile aguti kahve renkli bir dişinin çaprazlanmasından ise 34 tane aguti siyah ve 36 tane aguti kahve renkli yavru meydana gelmiştir. Ebeveynlerin genotipleri nedir?

6.4. Bağımsız ayrışma gösteren iki gen (D ve E), birbirleriyle komplementer tarzda etkileşerek insanlarda normal işitme duyusunu meydana getirmektedir. Resesif "d" ve "e" allellerinin her ikisi ya da bir tanesi bakımından homozigot olan bireyler (yani ddE -, D_ee ya da ddee bireyleri) sağır olarak doğmaktadır.

a) Her ikisinin de genotipi DdEe olan evli bir çiftin birkaç çocuğu dünyaya gelirse, bu çocuklar arasında normal işitme duyusuna sahip olanların hangi oranlarda meydana geleceğini beklersiniz?

b) Her ikisi de sağır olan bir çiftin normal işitme yeteneğine sahip çocuklara sahip olması mümkün müdür? Nasıl?

6.5. Farklı mısır bitkisi varyeteleri, güneş ışığına maruz bırakıldıklarında kırmızıya, turuncuya veya pembeye dönüşen tohumları meydana getirmektedir. Buna karşılık normal taneler sarı renkli olarak kalmaktadır.

Çeşitli varyeteler arasında yapılan çaprazlamalar ve bunlara ait sonuçlar aşağıdaki gibidir:

P	F_1	F_2
Kırmızı x Turuncu	Hepsi Kırmızı	752 Kırmızı: 259 Turuncu
Kırmızı x Pembe	Hepsi kırmızı	620 Kırmızı: 202 pembe
Turuncu x Pembe	Hepsi turuncu	741 Turuncu: 236 pembe

Bu sonuçlara göre, mısır varyetelerinde farklı renkleri kontrol eden genlerin allelik olup olmadıklarına karar veriniz. Verdiğiniz kararın gerekçelerini açıklayınız.

6.6 Al (skarlet) renkli gözlere sahip saf ırk *drosophila* saf ırk kahverengi gözlü *drosophila* ile çaprazlandığı zaman, F_1 bireylerinin tamamı kırmızı gözlü (yabanıl) olmaktadır.

F_1 bireylerinin kendileştirilmesiyle, F_2'de 9 kırmızı gözlü: 3 kahve: 3 al (skarlet): 1 beyaz gözlü birey meydana gelmektedir. Al (skarlet) ve kahverengi göz genlerinin allelik olup olmadığını, gerekçeleriyle belirtiniz.

6.7. Yaz kabağında meyve rengi beyaz, sarı ya da yeşil olmaktadır. Saf ırk beyaz ve saf ırk yeşil meyveli atasal varyetelerin çaprazlanmasıyla meydana gelen F_1 bitkilerinin tamamı beyaz meyve vermektedir. F_1 bitkilerinin kendileştirilmesiyle F_2'de 12 beyaz: 3 sarı: 1 yeşil oranında birey ortaya çıkmıştır.

a) Bu çaprazlamada meyve rengi kaç gen ile kontrol edilmektedir?

b) Yeşil ve beyaz meyveli atasal varyeteler ile F_1'in genotiplerini belirtiniz.

c) F_2'deki fenotipik grupların genotiplerini yazınız.

6.8. Angus cinsi sığırlar siyah, Jersey ırkı sığırlar ise siyah – kırmızı renktedir. Bu iki ırk arasında yapılan çaprazlamalarda, F_1 bireyleri her zaman siyah renkli olmaktadır. F_1 bireyleri arasında yapılan çaprazlamalar sonucu oluşan F_2 neslinde üç ayrı renk görülmektedir; bunlar siyah, siyah – kırmızı ve kırmızıdır. Bir F_2 grubu 122 siyah: 29 siyah – kırmızı: 9 kırmızı oranındaki bireylerden oluşmuştur.

Bu sığırlardaki renk özelliğinin genetik temelini açıklayınız ve adı geçen bütün bireylerin (ebeveynler, F_1 ve F_2) genotiplerini belirtiniz.

6.9. Duroc Jersey ırkı domuzların rengi kırmızı, kum rengi ya da beyaz olabilmektedir. Kırmızı x Beyaz çaprazlaması, hepsi kırmızı olan F_1 neslini vermektedir; buna karşılık kum rengi x kum rengi çaprazlaması ise tamamı kırmızı renkli olan F_1 bireylerini meydana getirmektedir. Birinci çaprazlamadan elde edilen F_1 bireyleri ile ikinci çaprazlamadan elde edilen F_1 bireyleri arasında yapılan çaprazlamalar sonucu oluşan F_2'de 178 kırmızı: 123 kum rengi: 20 beyaz oranında yavru meydana gelmektedir.

Domuzlardaki bu renk özelliğinin genetik temelini açıklayınız ve adı geçen bütün ebeveynler, F_1'ler ve F_2'nin genotiplerini belirtiniz.

6.10. Atlarda vücut rengi, çeşitli genlerin etkileşimi sonucu meydana gelmektedir. Örneğin, resesif "e" geni parlak kırmızılık ve sarılık pigmentlerini etkilemeksizin, siyah pigmentlerin yoğunluğunu azaltmaktadır. Böylece, "E_" atları kestane, "ee" atları kula (parlak yeleli ve parlak kuyruklu) renginde olmaktadır. Diğer bir gen (G), dominant durumda orijinal kıl renginin yerine gri rengin oluşmasına sebep olmaktadır. Bu griye dönüştürme işlemi çoğunlukla hayatın erken dönemlerinde olmaktadır; şöyle ki erişkin "G_" atların fenotipi, diğer renk genleri ne olursa olsun gri olmaktadır. "gg" genotipli atlar ise kendi orijinal renklerinde kalmaktadır.

a) EeGg genotipindeki gri atlar arasında yapılacak çaprazlama sonucunda, hangi renklerde ve hangi oranlarda yavru bireyler oluşacaktır?

b) Gri bir kısrak (♀) ile kula bir aygır (♂) çiftleştiriliyor. İlk çiftleştirme kestane renginde bir tayın doğumu ile sonuçlanıyor fakat daha sonra bu tayın rengi grileşiyor. İkinci çiftleştirmede kula bir tay doğuyor ve bu tay erişkin duruma gelince rengi yine aynı (kula) kalıyor. Söz konusu aygırın ve kısrağın genotiplerini bulunuz.

6.11. Tavuk ve horozlarda dört ibik şekli bilinmektedir; bunlar gül ibik, bezelye ibik, tek ibik ve ceviz ibiktir. Aşağıdaki veriler, yapılan bir seri çaprazlamanın sonuçlarını özetlemektedir. (1, 2 ve 5 nolu çaprazlamalarda kullanılan gül ve bezelye ibikli bireyler saf ırklardır.)

1- Gül ibik x tek ibik → gül ibik

2- Bezelye ibik x Tek ibik → bezelye ibik

3- (Gül ibik x tek ibik) F_1 x (Gül ibik x Tek ibik) F_1 → 3 gül: 1 tek ibik

4- (Bezelye ibik x Tek ibik) F_1 x (Bezelye ibik x tek ibik) F_1 → 3 bezelye: 1 tek ibik

5- Gül ibik x Bezelye ibik → Ceviz ibik

6- (Gül ibik x Bezelye ibik) F1 x (Gül ibik x Bezelye ibik) F1 → 9 Ceviz : 3 gül : 3 bezelye : 1 tek ibik.

a) Bu sonuçları, hangi genetik hipotez ile açıklarsınız?

b) Her çaprazlamadaki ebeveynlerin ve yavrularının genotipleri nedir?

c) Saf ırk gül, bezelye, tek ve ceviz ibikli bireylerin genotipleri nedir?

6.12. Heterozigot "Cc" civcivlerinde bacak ve kanat kemikleri normaldekinden (cc) daha kısa olup bu durum kriperlik olarak bilinir. "C" alleli homozigot durumda letaldir. Öte yandan, "W" dominant alleli beyaz, "w" resesif alleli de sarı tüy rengini meydana getirmektedir. Bu her iki gen çifti bakımından heterozigot olan bir tavuk ile bir horozun çiftleştirilmesi sonucunda, yaşayabilen yavrular arasında hangi fenotipik grupların olacağını ve onların oranlarını bulunuz.

7. BÖLÜM

EŞEY SAPTANMASI VE EŞEYLE İLGİLİÖZELLİKLERİN KALITIMI

Bu bölümde, öncelikle, gerek bitkisel gerekse hayvansal organizmalarda **eşey**in (cinsiyetin) zigot döneminden başlayarak nasıl belirlendiği, sonra da eşey ile ilgili özelliklerin nasıl kalıtıldıkları incelenecektir.

7.1. Eşey Saptanması

Gerek hayvanlar gerekse bitkilerin büyük bir çoğunluğu eşeysel olarak çoğalmaktadır. Eşeysel olarak çoğalan organizmalar **dioik** (erkek ve dişi bireyler birbirlerinden ayrı) ve **biseksüel** (erkek ve dişi birey ayırımı yok) olmak üzere iki gruba ayrılır. Dioik organizmalarda erkek ve dişi gametler ayrı ayrı bireyler tarafından meydana getirilirken (hemen hemen bütün Omurgalı hayvanlar ve Akçaağaçlar), biseksüel organizmalarda gametler aynı birey tarafından meydana getirilmektedir (toprak solucanı, bahçe salyangozu gibi).

Bitkilerde, erkek ve dişi üreme organlarının aynı birey üzerinde fakat ayrı ayrı çiçeklerde bulunması **monoiklik** (mısır, ceviz, fındık, meşe, çam, ladin vs.), erkek ve dişi üreme organlarının aynı çiçek üzerinde bulunması ise **hermafroditlik** (elma, kiraz, vişne, akasya, yabani gül vs.) olarak ifade edilir. Hayvanlarda biseksüellik yalnızca hermafroditlik şeklinde görülür.

Öte yandan, dioik organizmalarda **primer eşey ayrımı**, üretilen gamet tipi ve bunları taşıyan **üreme organları** ile kendini belli eder. Ayrıca her eşey bazı **ikincil eşey karakterlerini** de taşır. Örneğin, insanda sesin farklılaşması, vücut yağlarıyla vücut kıllarının dağılımı, kas ve iskelet sistemi ile kalça ve omuz kemerindeki farklılaşmalar kadın ve erkeği ilk bakışta birbirinden ayıran özelliklerdir.

7.1.1. Genotipik Eşey Saptanması

Canlıların büyük çoğunluğunda eşey, bireyin genetik yapısıyla belirlenir ve bu mekanizma sayesinde erkek ve dişi bireyler eşit oranlarda meydana gelir. Eşeyin belirlenmesinde rol alan genleri taşıyan kromozomlar **eşey kromozomları** ya da **gonozomlar**; eşey kromozomları dışında kalan diğer tüm kromozomlar ise **somatik kromozomlar** ya da **otozomlar** diye isimlendirilmektedir. Bazı organizmalarda otozomlar üzerinde de eşey saptanmasında rol alan genler bulunmaktadır.

7.1.1.1. Kromozomal Eşey Saptanması

Eşey kromozomları çoğu organizmada **X** ve **Y** harfleriyle gösterilir. Bir bireyde ya iki homolog gonozom (XX) ya da homolog olmayan iki gonozom (XY) bir arada bulunur. Birinciler **homogametik** olup birçok bitki ve hayvanda dişi, ikinciler ise **heterogametik** olup erkek bireyleri meydana getirirler. Ancak, erkekleri **homogametik**, dişileri **heterogametik** olan bazı canlılar da (kuşlar ve kelebekler gibi) bulunmaktadır.

7.1.1.1.1. XX – XY Sistemi

Bu sistemde dişiler homogametik (XX), erkekler heterogametiktir (XY). *Drosophila* ve memeliler dahil birçok hayvanda ve bazı bitkilerde (*lychniste*) eşey saptanması bu sistemle gerçekleştirilir.

Mayoz bölünmenin sinapsis evresinde, dişide iki X kromozomu normal eşleşme yaparak bir bivalent oluşturur. Erkekte ise, X ve Y kromozomlarının yalnızca homolog segmentleri sinaps yapar. Böylece, gerek dişi gerekse erkek bireyde mayoz bölünme normal yürütülür. Sonuçta dişi birey yalnızca X kromozomunu (ve otozomların yarısını) içeren gametleri (bir çeşit gamet), erkek birey ise X ve Y kromozomlarını ayrı ayrı (ve otozomların yarısını) içeren iki çeşit gamet meydana getirir. Döllenme sırasında, X kromozomunu içeren yumurta hücresi şansa bağlı olarak eğer X kromozomunu içeren sperm ile birleşirse meydana gelecek olan yavru dişi, Y kromozomunu içeren sperm ile birleşirse meydana gelecek olan yavru erkek olur.

7.1.1.1.2. XX – XO Sistemi

Amerikalı araştırmacı McClung 1902 yılında, ergin dişi çekirgelerin somatik hücrelerinde 24 kromozomun, erkek çekirgelerde ise 23 kromozom bulunduğunu saptamıştır. Daha sonra, Wilson ve Stewens bazı böcek türlerinde spermatogenezis ve ogenezis olaylarını inceleyerek bu böcek türlerinin dişilerinde iki tane X kromozomunun, erkeklerinde ise yalnızca bir tane X kromozomunun bulunduğunu ortaya koymuşlardır. Yani onların evrimi sırasında erkeklerdeki Y kromozomu kaybedilmiştir. Bugün, orthoptera ve heteroptera takımlarına dahil birçok böcek türünde dişilerin XX, erkeklerin ise XO kromozom yapısında olduğu bilinmektedir. Gamet oluşumu sırasında, dişinin meydana getireceği yumurtaların hepsinde bir tane X kromozomu (ve otozomların yarısı) bulunurken, erkeğin oluşturacağı spermlerin yarısı bir tane X kromozomunu (ve otozomların yarısını) alacak fakat diğer yarısı X kromozomundan yoksun (sadece otozomların yarısını almış) olacaktır. Döllenme sırasında, X kromozomunu içeren sperm ile yumurta hücresinin birleşmesi dişi, X kromozomundan yoksun spermin yumurta hücresiyle birleşmesi sonucunda erkek birey meydana gelecektir.

7.1.1.1.3. ZZ – ZW Sistemi

Bu sistemde dişiler heterogametik, erkekler homogametiktir. XY sistemiyle karışmaması için eşey kromozomları Z ve W harfleriyle gösterilir. Buna göre, dişi bireylerin eşey kromozom yapısı **ZW**, erkek bireylerin eşey kromozom yapısı da **ZZ** şeklinde gösterilir. Anlaşılacağı gibi, bu sistemde dişiler iki tip (Z, W), erkekler tek tip (Z) gamet meydana getirmektedirler. ZZ – ZW sistemi kümes hayvanları dahil birçok kuşta, balıklarda ve kelebeklerde yaygındır.

7.1.1.1.4. X - Y Sistemi

Sphaerocarpos gibi haploid bitkilerin sporofitinde, birbirine benzer yedi çift kromozomun yanında, biri büyük ve diğeri küçük iki kromozom daha gözlenmiştir. Bunlardan büyük kromozom X, küçük kromozom ise Y olarak isimlendirilir. Diploid sporofit generasyonunu sona erdiren mayoz bölünme sırasında, X ve Y kromozomları birbirlerinden ayrılırlar. Her mayositten meydana gelen dört mayosporun ikisi X kromozomunu ve diğer ikisi de Y kromozomunu alır. X kromozomunu içeren mayosporlar dişi gametofiti ve Y kromozomunu içeren mayosporlar da erkek gametofiti oluştururlar. Böylece dişiler X, erkekler Y ve aseksüel sporofitler de XY kromozom yapısında olurlar.

7.1.2. Kromozom Sistemiyle Eşey Saptanması

Kromozomal farklılıklarla eşey belirlenmesi, "Acaba, erkek bir *Drosphila* yalnızca bir tane Y kromozomu taşıdığı için mi, yoksa bir tane X kromozomu taşıdığı için mi erkektir?","Otozomların eşeyin belirlenmesinde herhangi bir katkıları var mıdır?", "Eşey saptanmasında genlerin rolü nedir?", "Bir eşeyin diğerine dönüşümü nasıl olmaktadır?" gibi bazı soruları da akla getirmektedir. Aşağıda, bu sorulara çözüm getirecek bazı örnekler, *drosophila*da incelenecektir.

7.1.2.1. Poliploid *Drosophila*lar

Deneysel olarak meydana getirilen triploid (3n) ve tetraploid (4n) *drosophila*ların kullanılmasıyla, bu sineklerle çok çeşitli kromozom kombinasyonları oluşturulmuş ve bunların eşeysel durumu değerlendirilmiştir. Poliploid sineklerle yapılan çalışmaların sonuçları **Tablo 7-1**'de gösterilmiştir.

Tablo 7–1: *Drosophilada eşey indeksine (X/A) göre eşey saptanması (Bridges'e göre Burns 1983'ten).*

X – Kromozomu Sayısı	Otozom takımı sayısı	X/A oranı	Eşey durumu
3	2	1,50	Meta dişi
4	3	1,33	Triploid süper dişi
4	4	1,00	Tetraploid dişi
2	**2**	**1,00**	**Normal dişi**
3	4	0,75	Tetraploid interseks
2	3	0,67	Triploid interseks
1	**2**	**0,50**	**Normal erkek**
1	3	0,33	Triploid süper erkek
1	4	0,21	Tetraploid süper erk.

Bu tabloda da görüldüğü gibi, *drosophila*da eşeyi belirleyen esas faktör tek başına X kromozomu sayısı değil, X kromozomu sayısının otozomlara oranı **(X/A)**'dır. *Drosophila*nın eşey mekanizması şu şekilde özetlenebilir:

a) Eşey, X/A oranına göre belirlenmektedir. **Eşey indeksi** adı verilen bu oran X/A = 1,00 ise birey normal dişi, X/A = 0,5 ise birey normal erkek olmaktadır. Bu durum poliploid bireyler için de geçerlidir.

b) Dişilik genleri X – kromozomu üzerinde bulunurken, erkeklik genleri otozomlar üzerinde yer almaktadır.

c) AAXY ve AAXO sineklerinin her ikisi de sekonder eşey karakterleri bakımından erkek olması fakat bunlardan yalnızca birincisinin sperm meydana getirmesi, Y-kromozomun yalnızca fertiliteyi kontrol ettiğini ancak bireyin eşeyinin belirlenmesinde bir katkısının olmadığını gösterir. Gerçekten, *drosophila*da Y – kromozomunun normal sperm oluşumu için gerekli olan altı tane gen içerdiği / taşıdığı saptanmıştır.

d) Eğer X/A > 1,0 ya da <0,5 ise, karakteristik morfolojik ve fizyolojik aksaklıklar ortaya çıkmaktadır (süper dişi ve süper erkekler gibi).

e) Eğer 1,0 > X/A > 0,5 ise dişi ve erkek arası bireyler **(interseksler)** oluşmaktadır. X/A oranı 1,0'e daha yakın olduğu zaman dişiliğin derecesi, söz konusu oran 0,5'e daha yakın olduğu zaman erkekliğin derecesi daha yüksek olmaktadır. Ancak, aynı X/A oranına sahip olan interseksler farklı ortamlarda farklı eşeylere doğru yaklaşım göstermektedirler. Yapılan çalışmalar, özellikle sıcaklığın bu olayda önemli bir etken olduğunu göstermiştir. Yüksek sıcaklıklar intersekslerin dişiliğe doğru, düşük sıcaklıklar ise erkekliğe doğru yaklaşmalarına neden olmaktadır.

Yapılan ayrıntılı çalışmalar, *drosophila*da eşeysel farklılaşmanın **sex-letal** olarak isimlendirilen bir genin kontrolünde gerçekleştirildiğini ortaya koymuştur. Kısaca **Sxl** olarak gösterilen bu gen, birbirlerinden biraz farklı olan iki çeşit proteini şifrelenmektedir. Proteinlerin bu küçük farklılığı, erkeğe – özgü şifreleme bölgesinin mRNA'da bulunup bulunmamasına bağlıdır. Bundan başka, erkek embriyolarda bulunan **Sxl** proteinin miktarı, bir feed back mekanizmasıyla **Sxl** geninin çalışmasını düzenlemektedir. **Sxl** proteinin düşük düzeylerinde, proteinin erkeğe – özgü formu yapılır ve genin işleyişi durdurulur. **Sxl** proteinin yüksek düzeylerinde ise, proteinin dişiye özgü formu yapılır ve genin işleyişi devam ettirilir. Bilinmeyen bazı durumlarda, belirli bazı genlerin ürünleri X/A oranına duyarlıdır ve **Sxl** genini regüle eden mevcut **Sxl** proteinin miktarını belirler. X – kromozomlarının sayısını algılamaktan sorumlu genler **"numerator genler"** olarak isimlendirilir; çünkü onlar X / A oranındaki **pay** değerini belirlemektedirler. Öte yandan, otozomal kromozom takımlarının sayısını algılamaktan sorumlu genler de **"denominator genler"** olarak isimlendirilir; çünkü onlar da X / A oranındaki **payda**nın değerini belirlemektedir. Normal erkeklerde (X/A = 1/2), çok az miktarda **Sxl** proteini vardır ve **Sxl** geni kapalıdır; dolayısıyla **Sxl** geninin kapalı olduğu durumda

eşeysel farklılaşma erkek olma yönünde gerçekleşir. Normal dişilerde (X/A = 1/1), yeterli miktarda **Sxl** proteini vardır ve **Sxl** geni sürekli olarak açıktır. **Sxl** geninin sürekli olarak çalışması birbirini izleyen birçok genetik olayı başlatır; bu olaylar dizisinde her gen, bir ya da daha fazla geni kontrol eder ve dişiye özgü gen ürünlerinin üretimiyle sonuçlanır. X / A oranının 1/2 ile 1/1 arasında olduğu ara durumlarda, her eşeye özgü olan bazı genler çalışır ve **interseks** olarak ifade edilen ikili bir eşeysel fenotip ortaya çıkar.

7.1.2.2. Değiştirici (Transformer) Genler

Drosophilada, eşeyin belirlenmesinde etkili olan diğer bir faktör de III. otozomal kromozom üzerinde bulunan resesif bir gendir. **Değiştirici gen (tra)** adını alan bu gen, homozigot durumda normal diploid dişileri (AAXX) steril erkeklere dönüştürmektedir. **XX tratra** sinekleri dişi genital organlarının yanında eşey tarağı, erkek tipi abdomen gibi çok sayıda erkek karakterine sahiptirler; fakat biraz önce de belirtildiği gibi sterildirler.

7.1.2.3. Ginandromorflar

Ginandromorflar, vücutlarının bir kısmı erkek, bir kısım da dişi özelliği gösteren hayvanlardır. Örneğin, bilaterel bir ginandromorfun vücudunun erkek kısmı AAXO, dişi kısmı da AAXX kromozom yapısında olmaktadır. Dolayısıyla, ginandromorflar bir çeşit genetik mozaik oluşturmaktadırlar. Yani vücutlarının çeşitli bölgeleri, genetik bakımından farklı hücrelerden meydana gelmektedir.

*Drosophila*da vücudun sağ ve sol yarısı, zigotun ilk bölünmesinde belirlenir. Bu ilk mitoz bölünmede, X kromozomlarından birisinin **geri kalması** (lagging; yani bölünme süresi içerisinde yavru hücreye tamamının geçememesi), kromozom yapıları AAXX ve AAXO olan iki yavru hücrenin meydana gelmesine sebep olur. Bunlardan birinci hücreden gelişen vücut kısmı normal dişi, ikinci hücreden gelişen vücut kısmı da steril erkek olur.

7.1.3. İnsanda Eşey Saptanması

*Drosophila*da olduğu gibi, insanlarda da normal erkekler XY, normal dişiler XX kromozom yapısındadır. Ancak bu mekanizmanın işleyişi *drosophila*dakinden farklıdır. İnsanda ve diğer memelilerde, eşey oluşumunu anlayabilmek için (1) **eşey kromozomlarını**, (2) **eşeysel farklılaşmayı** ve (3) **eşeysel anormallikleri** ve bunların kromozom yapılarını incelemek gerekmektedir.

7.1.3.1. İnsanda Eşey Kromozomları

İnsanlarda eşey kromozomları **X** ve **Y** olmak üzere iki çeşittir.

7.1.3.1.1. X – Kromozomları

İnsanın X kromozomu **submetasentrik** olup büyüklük bakımından 7 ve 8 numaralı otozomlar arasında yer alır. C grubu kromozomlarıyla karşılaştırıldığında, X kromozomunun sentromeri ortaya daha yakındır. Floresan bantlama teknikleriyle onu benzeri olduğu otozomlardan ayırmak daha kolay ve kesin olur. Preparasyon yöntemine bağlı olarak, mitotik metafaz yaymalarında boyunun 5 – 5,5 mikron kadar olduğu görülür.

7.1.3.1.2. Y – Kromozomu

Boyu 2 mikron kadar olan Y kromozomu, G grubu kromozomlarından biraz daha büyüktür. Bununla beraber, Y kromozomunun boyu insandan insana farklılık göstermektedir. Ancak, onun boyunun kısa ya da uzun olması herhangi bir fenotipik anormalliğe yol açmamaktadır. Y kromozomu **akrosentrik** olup satelliti yoktur. Floresans boyalarla boyandığında, uzun kol, çok parlak bir floresans ışıması göstermektedir.

7.1.3.1.3. İnterfaz Nükleusunda X – ve Y Kromatini

Bir bireyin eşey kromozomlarının durumuyla ilgili ipuçları, avurt içini örten yassı epitelden alınan hücrelerin incelenmesiyle elde edilebilir. Bu hücreler (ya da diğer somatik hücreler) kromozom boyalarıyla boyandığı zaman normal dişilerin nükleuslarında **barr cismi** adı verilen bir yapı görülür. Bu yapı ilk kez 1949 yılında M. Barr tarafından tanımlanmıştır. Erkek hücreleri barr cismini taşımazlar. Bu nedenle dişilere, **barr pozitif** ya da eşey kromatini pozitif, erkeklere de **barr cismi negatif** veya eşey kromatini negatif denir. Barr cismi, normal olarak nükleus zarının iç yüzüne yapışık ya da sinir hücrelerinde olduğu gibi nükleolus ile birlikte olabilir. Diploid dişilerde, barr cisminin sayısı genellikle X kromozomu sayısından bir eksiktir.

Somatik hücrelerde, iki X kromozomundan biri diğerinden daha geç replike olur. M. Lyon ve diğer araştırmacılar, geç replike olan X kromozomunun erken embriyonik dönemde, yani döllenmeden sonraki 16. günde inaktif duruma geçerek **barr cismini** oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. Bir hücrede anneden veya babadan gelen X kromozomlarından hangisinin inaktif duruma geçeceği tamamen şansa bağlıdır. Fakat inaktivasyon bir kez gerçekleştiğinde bu hücreden meydana gelen bütün hücrelerde aynı kromozom inaktiftir. Bu nedenle, X kromozomu üzerindeki bir gen açısından heterozigot olan

dişiler fenotipik olarak mozaiktirler; yani, dokularından bazıları dominant fenotipi oluştururken, diğerleri resesif fenotipi oluşturabilir.

Öte yandan, XY (ya da XYY) hücrelerinin quinacrice hydrochlorid gibi floresans boyalarla boyanması sonucu, Y kromozomları gerek interfazda gerekse metafazda parlak floresans ışıma gösterirler. Bu teknik, gerek spermler gerekse amniyotik sıvıdan elde edilen hücrelere başarılı bir şekilde uygulanabilir.

Eşey kromatinini incelemenin bazı pratik yararları bulunmaktadır. Bunların birincisi, eşeysel anormallik gösteren bireylerde X kromozomu sayısını belirlemeye yardım etmesidir. Örneğin, eğer bir kişinin interfaz nükleusunda iki tane eşey kromatini varsa, onun bir tane de aktif kromozoma sahip olması nedeniyle, kromozom yapısı AAXXX olacaktır. İkinci olarak, ana rahmindeki bebeğin eşeyinin belirlenmesinde yararlı olmaktadır. Eğer gebeliğin ilk aylarında, embriyonun amniyotik sıvısından bir miktar alınır ve bu sıvıdaki hücreler boyanırsa, onların nükleuslarındaki eşey kromatininin varlığına ya da yokluğuna göre, bebeğin kız ya da erkek olacağı söylenebilir.

Hatta bu yolla, doğacak bebekte krozomal anormalliğin olup olmadığı da saptanabilir.

7.1.3.2. İnsanda Eşey Farklılaşması

İnsanda eşey farklılaşmasını, onun sosyal bir varlık olması nedeniyle genetiksel, anatomik ve sosyopsikolojik yönden ele almak gerekmektedir.

7.1.3.2.1. Genetiksel Eşey

Daha önce de belirtildiği gibi, normal erkekler bir X ve bir Y kromozomuna, normal dişiler ise iki X kromozomuna sahiptir. Bu kromozomlar üzerindeki genler, erkeklik ya da dişiliği belirler. Böylece, normal bir dişinin genetik eşeyi **XX**, normal bir erkeğinki de **XY** olarak belirtilebilir.

7.1.3.2.2. Gonadal Eşey

Embriyonik XX hücreleri tarafından meydana getirilen kimyasal maddeler **(indüktörler)**, farklılaşmamış gonadların korteks bölgesine etki ederek ovaryum dokusunun gelişmesini sağlar. XY embriyolarında ise üretilen indüktörler farklılaşmamış gonadların medullasından testislerin gelişmesini başlatırlar. Bu nedenle, XX genetik eşeyi **ovaryum**, XY genetik eşeyi de **testis oluşumu** ile ilişkilidir.

7.1.3.2.3. Genital Eşey

Embriyonik gonadlar ürettikleri hormonlarla dış genital organların ve genital kanalların morfolojilerini belirler. Genital eşeyin farklılaşmasında, genetik eşeyi XY olan bireylerde gonad farklılaşmasının arkasından testislerin salgıladığı **testosteron hormonu** önemli rol oynar. Testosteron hormonu eşeyin erkeklik yönünde gelişmesini sağlarken, XX embriyolarda bu hormon bulunmadığı için dişilik karakterleri gelişir. XY embriyoları normal olarak testisleri, **erkek dış genital organlarını** ve Wolff kanallarını geliştirirken, XX embriyoları ovaryumları, **dişi dış genital organlarını** ve Müller kanallarını geliştirmektedir. Böylece, dişi ve erkek **genital eşeyi** arasındaki ayırıcı fark ortaya çıkmaktadır.

Burada, gelişen insan embriyosunun eşeysellik yönünden çift potansiyelli olduğu görülmektedir ki, bu durum diğer birçok canlı için de geçerlidir. Yani insan embriyosu her iki eşeyi de meydana getirecek bütün genlere sahiptir. Ancak, bir bireyde yalnızca bir eşeye ait gen takımlarının işletilmesi fakat diğer eşeye ait genlerin baskı altında tutulması söz konusudur. İşletilen, yani aktif olan genler hangi eşeye aitse, gelişen embriyonun ya da bireyin eşeyi de o olmaktadır. Burada ayrıca, aktif olan genler ile sentezlenen eşey hormonları arasında bir ilişkinin olduğu da sezilmektedir.

7.1.3.2.4. Somatik Eşey

Gonadların hormon üretimi, sekonder eşey karakterlerinin belirlemeye başladığı ergenlik dönemine kadar devam eder. İnsanda hormonların kontrolünde gelişen **sekonder eşey karakteri** vücut kıllarının miktarı ve dağılımı, kalça büyüklüğü, vücudun genel oranları, yağ oluşumu ve vücuda dağılışı, kadınlarda göğüs gelişimi, erkeklerde gırtlak yapısı ve sesin kalınlaşmasıdır.

7.1.3.2.5. Sosyopsikolojik Eşey

Bireylerin büyük bir çoğunluğunda genetik eşey, gonadal eşey, genital eşey ve somatik eşey bir uyum içerisindedir. Örneğin XX bireylerinde ovaryumlar, dişi genital organları ve dişiye özgü sekonder eşey karakterleri gelişmektedir. Bu bireyler, aynı zamanda, toplumun gelenek ve göreneklerine uygun olarak kadınların toplumsal işlevlerini üslenecek şekilde yetiştirilmektedirler. Dolayısıyla, bu kişiler üyesi oldukları topluma özgü bir **eşeysel davranış modeli** gösterirler. Eğitim ve toplumların yönlendirmesiyle kazanılan bu eşeysel farklılıklara **sosyopsikolojik eşey** denilmektedir. Genetik eşeyden sosyopsikolojik eşeye doğru giden benzer bir uyum, XY bireylerinde de görülür. Öte yandan, bazı bireyler bazı uyumsuzluklar ya da erkek ve dişi özelliklerinin arasında bir durum gösterebilirler. Genetik ve anatomik durumla ilgili olan bu uyumsuzluk sonucu **interseklik** ortaya çıkmaktadır.

7. 1. 3. 3. İnsanda Kromozom Anormallikleri

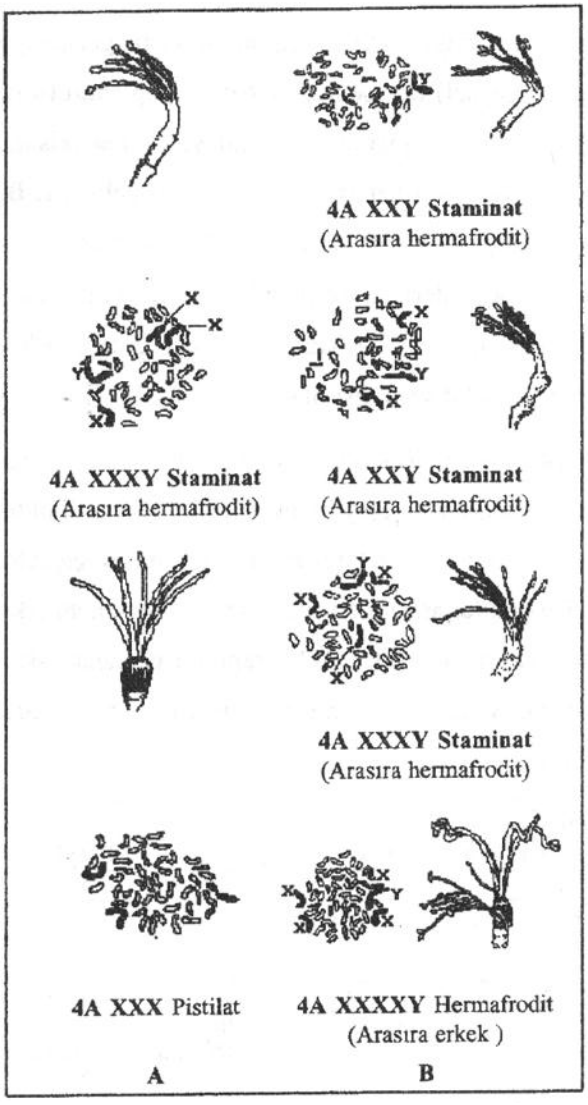
Bu konu ayrıntılı olarak 9. Bölüm (Mutasyonlar) içerisinde, "İnsanlarda Anöploidi" başlığı altında incelenecektir.

7.1.4. Bitkilerde Eşey Saptanması

Bitkilerdeki eşey saptanması mekanizmaları, hayvanlardaki kadar net değildir. Burada, yalnızca, en çok çalışılan birkaç örnekle yetinilecektir.

7.1.4.1. Yabani Karanfilde Eşey Saptanması

Bir çeşit yabani karanfil olarak bilinen *lychnis dioica*da eşey saptanması yoğun şekilde araştırılmıştır. Daha önceleri *melandrium* olarak da isimlendirilen bu bitkide eşey, XX – XY sisteminin bir başka varyasyonunu ile gerçekleştirilmektedir. Bilindiği gibi, angisospermlerde bitkinin kendisi **aseksuel dipoid sporofit generasyonu** olarak isimlendirilir. **Seksüel** (eşeysel) **faz** ise mikroskobik olup **sporofit dokusu** içerisinde yer alır. Çiçekler, stamen ve pistilden birisini ya da her ikisini birlikte taşır. Stamenler mikrosporları, pistiller ise yumurtalıkları geliştirir. Diğer birçok bitki hem stamenleri hem de bir ya da daha fazla pistili taşıyan çiçeklere sahipken, *lychnis*in çiçekleri sadece ya stamenleri ya da pistilleri taşır. Dioik olan bu bitkinin XY kromozomlarını taşıyan bireyleri **staminat** yani erkek, XX kromozomlarını taşıyan bireyleri de **pistilat** yani dişi olmaktadır **(Şekil 7-1)**.



Şekil 7-1: Lychnis (melandrium)'da üreme organları ve somatik kromozomlar. Y kromozomunun yokluğunda pistilat çiçek oluşur ve tek bir Y kromozomu staminat çiçek oluşumu için yeterlidir (A).) X kromozomunun artışı ile pistilat çiçek oluşumunun belirlenme eğilimi(B. (Warmke'ye göre Burns 1983'ten).

Yapılan çalışmalar, X/A oranının bir önem taşımadığını göstermiştir. Buna karşılık **X/Y** oranının ise, eşey belirlenmesinde önemli olduğu anlaşılmıştır. **X/Y oranı 0,5, 1,0 ve 1,5** olan bitkiler yalnızca **erkek çiçekleri** taşırken;

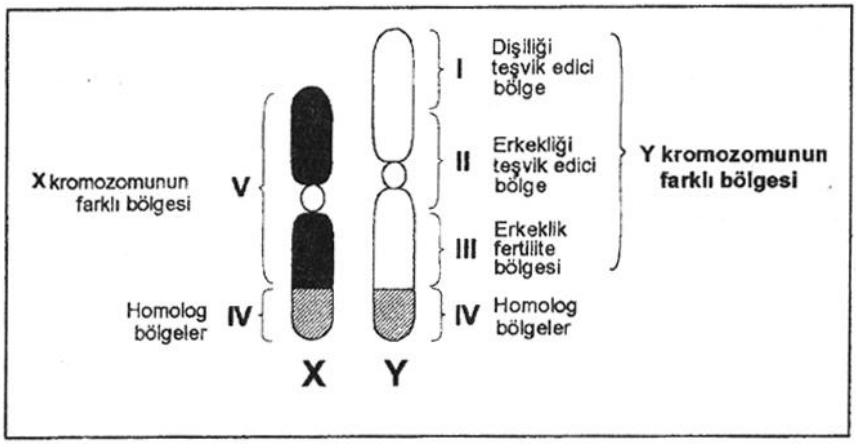
X/Y oranı 2,0 ya da 3,0 olanlar, ara sıra **hermafrodit** olmakta yani hem erkek hem de dişi çiçekleri meydana getirmektedirler. **X/Y oranı 4,0** ve daha yukarı olan bitkiler ise **hermafrodit** olmaktadır. Poliploid tekniğiyle elde edilen bu sonuçlar **Tablo 7-2**'de özet olarak görülmektedir.

Tablo 7 – 2: *Lychniste eşey* durumu ve X/Y oranı ile ilişkisi ilişki.

Kromozom Kompozisyonu	X/Y Oranı	Eşeyi
2AXYY	0,5	♂
2AXY 3AXY 4AXY	1,0	♂
4AXXXYY	1,5	♂
2AXXY 3AXXY 4AXXY 4AXXXXYY	2,0	♂, ara sıra hermafrodit çiçekler
3AXXXY 4AXXXY	3,0	♂, ara sıra hermafrodit çiçekler
4AXXXXY	4,0	Hermafrodit, arasıra ♂ çiçekler

Bu bitkinin sitolojik bakımdan ayrıntılı olarak araştırılması, eşey kromozomlarının genetik materyal yönünden birbirlerinden farklı olduklarını ortaya koymuştur. **Şekil 7-2**'de de görüldüğü gibi, Y kromozomu X kromozomundan daha büyüktür. X ve Y'nin yalnızca çok küçük birer bölgesi homologdur.

Şekilden de anlaşılacağı gibi, bu bitkide eşeyi kontrol eden kromozom, daha aktif olarak, Y kromozomudur. Bu kromozomun, şekilde gösterilen I. bölgesi delesyonla koparıldığında $AAXY^{-I}$ genotipinde ve normal erkek bireyler oluşmaktadır. II. bölge koparıldığında oluşan $AAXY^{-II}$ bireyleri yalnızca dişi çiçek açmaktadır. III. bölge yok olduğunda meydana gelen $AAXY^{III}$ bireyleri kısır erkek çiçek açmaktadır.



Şekil 7–2: *Lychniste X ve Y kromozomlarının karşılaştırılması (Burns 1983'ten).*

7.1.4.2. *Asparagusda* (Kuşkonmaz) Eşey Saptanması

Bu bitki normalda dioiktir; bazı bitkiler yalnızca stamenleri (erkek) çiçekleri, bazıları da yalnızca pistilleri (dişi) çiçekleri meydana getirir. Erkek çiçeklerde kalıntı (rudimenter) şekilde pistiller ve dişi çiçeklerde de steril erkek organlar yer alır. Bazı durumlarda erkek çiçeklerdeki pistil (dişi organ) de fonksiyonel olabilmektedir.

7.1.4.3. Mısır Bitkisinde Eşey Saptanması

Şimdiye kadar ele alınan organizmaların aksine, mısır monoik bir bitkidir. Taslak koçan üzerinde gelişen **püskül dişi**, bitkinin en tepesinde meydana gelen **başak erkek çiçekten** ibarettir. Bu bitkide eşey oluşumunu kontrol eden faktörler arasında iki ilginç gen çifti bulunmaktadır. Bu gen çiftlerinden bir tanesinin resesif alleli **(bs)** homozigot durumda **(bs bs)** iken, dişi çiçek oluşumunu engellemektedir fakat erkek çiçek normal olarak meydana gelmektedir. Bu bireyler erkek olur. İkinci bir gen çiftinin allelleri homozigot resesif durumda **(ts ts)** iken, erkek çiçekleri dişi çiçeklere dönüştürmektedir. Bu bireyler de dişi olmaktadır. Öte yandan, burada söz konusu edilen iki gen çiftinin her ikisi de heterozigot durumunda **(Bs – Ts-)** iken, normal nonoik bitki meydana gelmektedir; yani hem erkek hem de dişi çiçekler oluşmaktadır. Bu bilgilere göre çeşitli genotiplerin oluşturduğu fenotipler **Tablo 7-3**'te verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi **bsbsTs-** ile **Bs-tsts** ya da **bsbststs** genotipleri dioik mısır ırklarını vermektedir. Bu gibi bir ırk bsbststs X bsbsTsts çaprazlamasıyla kolayca meydana getirilebilir ki bu çaprazlamanın sonuçları

1 : 1 oranında dişi ve erkek bireyleri verir. Bu tip eşeysel kontrol, bitki ıslahı açısından büyük önem taşımaktadır.

Tablo 7 – 3: *Mısır bitkisinde eşeyin genlerle kontrolü*

Genotip	Fenotip	Çiçeklerin durumu
Bs – Ts-	Normal monoik	
bsbsTs-	Erkek	
Bs-tsts	Dişi	
bsbststs	Dişi	

7.1.5. Fenotipik Eşey Saptanması

Buraya kadar incelenen örneklerden anlaşıldığı gibi, bireyin eşeyi genellikle onun genotipi tarafından belirlenmektedir. Ancak, doğada oldukça az da olsa, ortam koşullarının bazı organizmalarda bireyin erkek ya da dişi olmasını belirlediği de bilinmektedir. Bu tip canlılarda, erkeklik ve dişiliğe neden olan genler birbirleriyle dengelidir ve bunların aktivitelerinin hangi eşey yönünde gelişeceği ortam koşullarına bağlıdır. **Fenotipik eşey saptanması** denilen bu mekanizmanın işlediği organizmalarda, erkek ve dişi bireyler eşit oranlarda meydana gelmeyebilir. Aşağıda fenotipik eşey saptanmasının bazı örnekleri kısaca ele alınacaktır.

a) *Equisetum* (Atkuyruğu) bitkisinde sporlar tarafından meydana getirilen genç bitkiler, her iki eşeyin gametofitlerini de meydana getirecek potansiyele sahiptirler. Fakat çevre koşulları uygun ise genç bitkilerin çoğu dişi, kötü ise erkek olur. Herhangi bir ortamda, her zaman için iyi ve kötü koşulların bulunduğu alanlar var olacağı için, hem dişi hem de erkek atkuyrukları gelişecektir.

b) Bir çeşit deniz kurdu olan *bonelliada* eşey oluşumu yine çevre koşullarıyla saptanmaktadır. *Bonellia* cinsinin dişileri 40–50 cm boyundadır. Buna karşılık erkekleri birkaç milimetre uzunluğundadır ve parazit olarak dişinin eşeysel organında yaşar. Eğer yumurtadan çıkan larva herhangi bir dişi bireye rastlamaz ve denizde serbestçe yaşarsa, yeni bir dişiye gelişir. Eğer larva gelişmiş bir dişiye rastlar ve dişinin hortumuna yapışarak gelişimini sürdürürse erkek birey meydana gelir. Bu eşey saptanması, dişinin hortumundan salgılanan

bir hormonla gerçekleştirilir. Bu hormonu yeterince alamayan larvalar ise interseks olur. Hormonun dişilik genlerini baskıladığı, buna karşılık erkeklik genlerini işler hale getirdiği varsayılmaktadır. Erginleşen erkek, hortumdan aşağıya doğru hareket ederek dişinin eşeysel organına geçer ve orada sürekli olarak kalır. Meydana getirdiği spermalarla yumurtaları döller.

c) Eşeyin çevresel koşullarla belirlenmesine ilişkin örneklerin bir tanesi de *arisaema japonica* bitkisidir. Bu bitkinin soğan biçimindeki kökleri büyükse, yani yedek besin maddesi fazla ise bitki yalnızca dişi çiçek açar; eğer yedek besin maddesi az ise, o zaman yalnızca erkek çiçekler meydana gelir.

Ortam koşullarındaki değişimlerin, eşey saptanmasının temelde genotipik olarak yapıldığı bazı organizmalarda da bir dereceye kadar etkili olduğu ve eşey oranını değiştirebildiği bilinmektedir. Örneğin, monoik bitkilerin bulunduğu *curcubitaceae* familyasında kısa gün ve düşük sıcaklık derecesi dişi çiçeklerin, uzun gün ve yüksek sıcaklık ise erkek çiçeklerin oluşumunu artırmaktadır.

7.2. Eşeyle İlgili Özelliklerin Kalıtımı

Özellikle kromozomal eşey saptanması mekanizması görülen organizmalarda, örneğin *drosophila,* insan ve diğer memelilerde, dişilerin iki tane X kromozomuna, erkeklerin bir X ve bir de **Y** kromozomuna sahip olmaları; ayrıca, X ve Y'nin tamamen homolog olmamaları bazı ilginç genetiksel sonuçların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu kromozomların üzerinde yer alan genlerin kalıtım mekanizması, daha önce tartışılan kalıtım mekanizmalarından kısmen de olsa farklılıklar göstermektedir.

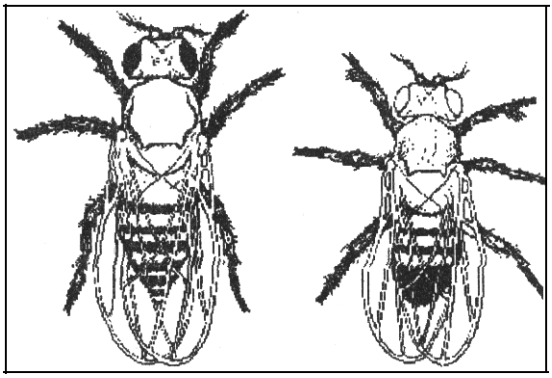
Yalnızca X kromozomunun homologu olmayan segmenti üzerinde bulunan genlere **eşeye (**ya da **X'e) bağlı genler,** bu genlerin kontrol ettiği özelliklerin kalıtım modeline de **eşeye bağlı kalıtım** denilir. Öte yandan, yalnızca Y kromozomu üzerinde bulunan ve etkileri yalnızca erkek bireylerde görülen genler **holandrik genler,** bu genlerin kontrol ettiği özelliklerin kalıtım modeli de **holandrik kalıtım** diye isimlendirilir. Ayrıca, yalnızca bir eşeyde yani erkekte ya da dişide görülen karakterlere **eşeyle sınırlı** (ya da **eşeye özgü**) özellikler denilmektedir. Bazı durumlarda, özellikle heterozigot durumlarda, bir allelin dominantlığı ya da resesifliği onu taşıyan bireyin eşeyine bağlı olarak değişir ki, bu çeşit genler de **eşeyin etkisinde kalan genler,** bu genlerin kontrol ettiği özelliklerin kalıtım modeli de **eşeyin etkisinde kalan kalıtım** olarak bilinir.

7.2.1. Eşeye (X'e) Bağlı Kalıtım

Eşeye bağlı kalıtım modeli, *drosophila* ve insanda görülen bazı örnekler üzerinde açıklanacaktır.

7.2.1.1. *Drosophila*da Eşeye Bağlı Kalıtım

Eşeye bağlı kalıtım, ilk kez 1909 yılında T.H. Morgan ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Morgan, normalde kırmızı gözlü olan sinekleri laboratuvarda çoğaltırken bunların arasında bir tane beyaz gözlü erkeğin bulunduğunu görmüştür. Bu, yeni bir karakterdi ve muhtemelen bir mutasyon sonucu meydana gelmişti **(Şekil 7–3)**.



Şekil 7 – 3: Drosophila melanogasterde göz rengi mutasyonu. (A) Kırmızı gözlü dişi; (B) beyaz gözlü erkek (Burns 1983'ten).

Morgan ve öğrencileri, bu beyaz gözlü erkeği kırmızı gözlü dişilerle çaprazladıklarında, F_1 bireylerinin tamamının kırmızı gözlü olduğunu gördüler ve beyaz göz geninin resesif olduğu sonucuna vardılar. F_1'in bir erkeği ile bir dişisinin çaprazlanmasıyla toplam 4252 birey meydana gelmiş; bunların 3470 tanesi kırmızı ve 782 tanesi de beyaz gözlü olmuştur. F_1'de dikkati çeken bir nokta, beyaz gözlü bireylerin hepsinin erkek olmasıydı. Ayrıca, F_2'nin sayısal dağılımı, normal dominantlık resesiflik durumunda beklenen 3 : 1 oranından önemli bir sapma göstermekteydi. Başlangıçta, bu sapmanın nedeninin beyaz gözlü bireylerin yaşama kapasitesinin kırmızı gözlüler kadar olmamasından kaynaklandığı sanılmıştı. Ancak, beyaz gözlü sineklerin hepsinin erkek olması ve kırmızı gözlü erkeklerin sayısı ile beyaz gözlü erkeklerin sayısının eşit olması, bu yeni genin X kromozomu üzerinde yer alması gerektiğini düşündürmüştür. Y – kromozomunda ise gen yoktur.

Kırmızı göz rengi **A**, beyaz göz rengi **a** alleli ile gösterilir ve bu genlerin X kromozomu üzerinde yer aldıkları göz önünde bulundurulursa, yukarıda sözü edilen çaprazlama modeli aşağıdaki gibi kurulabilir.

P: ♀ Kırmızı x ♂ Beyaz X^AX^A X^aY	F_1xF_1 : ♀X^AX^a x ♂X^AY
↓ ↙ ↘	↙ ↘ ↙ ↘
P_G : X^A 1/2X^a, 1/2Y	F_{1G}: 1/2X^A, 1/2X^a; 1/2X^A, 1/2Y
F_1 : $\underbrace{\frac{1}{2}X^AX^a}_{\frac{1}{2}\,♀\text{ Kırmızı}}$: $\underbrace{\frac{1}{2}X^AY}_{\frac{1}{2}\,♂\text{Kırmızı}}$	F_2 : $\underbrace{\frac{1}{4}X^AX^A}_{\frac{2}{4}\,♀\text{ Kırmızı}}$: $\frac{1}{4}X^AX^a$: $\underbrace{\frac{1}{4}X^AY}_{\frac{1}{4}\,♀\text{ Kırmızı}}$: $\underbrace{\frac{1}{4}X^aY}_{\frac{1}{4}\,♂\text{Beyaz}}$

Bu çaprazlamadan görüldüğü gibi, X'e bağlı kalıtımda annenin özellikleri erkek yavrulara ve babanın özellikleri de dişi yavrulara aktarılmaktadır. Bu durum **kris – kros kalıtım** olarak isimlendirilmektedir. Erkekte X ve Y kromozomlarının çok küçük birer parçasının homolog olması ve göz rengini kontrol eden genin de X kromozomunun homolog olmayan segmenti üzerinde bulunması nedeniyle, söz konusu gen ister dominant isterse resesif olsun, etkisini her zaman için erkek bireylerin fenotipinde gösterir. Dolayısıyla erkekler eşeye bağlı özellik bakımından **hemizigot**tur. Bu özellik açısından heterozigot olan dişiler ise **taşıyıcı** olarak bilinirler.

Morgan'ın yaptığı çalışmalar daha sonraları onun meslektaşı Bridges tarafından tekrarlanmış ve X'e bağlı karakterlerin kalıtımında bazı beklenmedik durumlarla karşılaşılmıştır. Bridges beyaz gözlü dişi *drosophila* ile kırmızı gözlü erkek *drosophila*yı çaprazlamıştır. F_1'deki bireyler arasında beyaz gözlü dişiler ile kırmızı gözlü erkeklerin de bulunduğunu görmüştür. Hâlbuki beyaz göz rengi X'e bağlı resesif bir gen ile kontrol edildiğine göre, bu çaprazlama sonucu meydana gelen dişi yavruların yalnızca kırmızı ve erkek yavruların da beyaz gözlü olmaları gerekirdi.

Bridges, beklenenin tersine sonuç veren bu durumu dişide **nondisjunction** (ayrılmama; mayoz bölünme metafaz-I safhasında, homolog kromozom çiftlerinin birbirlerinden ayrılmayıp ikisinin de hücrenin aynı kutbuna gitmesi) ile açıklamıştır. Ayrılmama sonucu iki X kromozomu taşıyan yumurtalar ile X kromozomunu taşımayan yumurtalar oluşur. Bu yumurtaların kırmızı gözlü bir erkeğin spermleriyle döllenmesi ve meydana gelen yavruların genotip ve fenotipleri şu şekilde gösterilebilir:

P : ♀ Beyaz X^aX^a ♂ Kırmızı X^AY

Ayrılmama

G : 1/2 X^aX^a, 1/2 0 1/2X^A, 1/2Y

$$F_1 : \underbrace{\frac{1}{4}X^AX^aX^a}_{\text{♀ Kırmızı}} : \underbrace{\frac{1}{4}X^AO}_{\text{♂ Kırmızı}} : \underbrace{\frac{1}{4}X^aX^aY}_{\text{♀ Beyaz}} : \underbrace{\frac{1}{4}YO}_{\text{♂ (Ölür)}}$$

Meydana gelen bu F_2 bireylerinden $X^AX^aX^a$ dişileri çok zayıftır ve erken dönemde ölürler.

Örnek Problem 7–1: *Drosophila*da yabanıl kırmızı göz ve onun mutasyonla meydana gelmiş bütün resesif allelleri X kromozomunun homolog olmayan segmenti üzerinde bulunmaktadır.

a) Beyaz gözlü dişi bir *drosophila* ile kırmızı gözlü bir erkek *drosophila* çaprazlanıyor. F_1'deki erkek ve dişi yavruların fenotipi ne olur? F_2'deki ayrışım oranı ne olur?

b) Kırmızı gözlü bir dişi *drosophila*, beyaz gözlü bir erkek *drosophila* ile çaprazlanıyor. F_1'deki erkek ve dişilerin fenotiplerini ve F_2'deki ayrışım oranlarını (a) şıkkının sonuçları ile karşılaştırınız.

Çözüm 7 –1: Kırmızı renk **A**, beyaz **a** ile gösterilirse;

a) P : ♀ Beyaz x Kırmızı

X^aX^a X^AY

G : X^a 1/2X^A, 1/2Y

$$F_1 : \underbrace{\frac{1}{2}X^AX^a}_{\text{♀ Kırmızı}} : \underbrace{\frac{1}{2}X^aY}_{\text{♂ Beyaz}} \text{ (Dişiler Kırmızı, erkekler Beyaz gözlü).}$$

F_1 x F_1 : ♀ X^AX^a x ♂X^aY

G : 1/2 X^A, 1/2X^a ; 1/2X^a, 1/2Y

$$F_2 : \underbrace{\frac{1}{4}X^AX^a}_{\frac{1}{4}\text{ ♀ Kırmızı}} : \underbrace{\frac{1}{4}X^aX^a}_{\frac{1}{4}\text{ ♀ Beyaz}} : \underbrace{\frac{1}{4}X^AY}_{\frac{1}{4}\text{ ♂Kırmızı}} : \underbrace{\frac{1}{4}X^aY}_{\frac{1}{4}\text{ ♂ Beyaz}}$$

(b) P : ♀ Kırmızı x ♂ Beyaz

X^AX^A X^aY

P_G : X^A ; $1/2X^a$; $1/2\ Y$

F_1 : $\underbrace{\frac{1}{2}X^AX^a}_{1/2\,♀\text{ Kırmızı}} : \underbrace{\frac{1}{2}X^AY}_{1/2\,♂\text{ Kırmızı}}$

F_1 x F_1 : $♀X^AX^a$ x $♂X^AY$

$1/2X^A, 1/2X^a$; $1/2X^A, 1/2Y$

$F_2 : \underbrace{\frac{1}{4}X^AX^A : \frac{1}{4}X^AX^a}_{\frac{2}{4}\,♀\text{ Kırmızı}} : \underbrace{\frac{1}{4}X^AY}_{\frac{1}{4}\,♂\text{ Kırmızı}} : \underbrace{\frac{1}{4}X^aY}_{\frac{1}{4}\,♂\text{ Beyaz}}$

Sonuç: F_1'lerin fenotipleri her iki çaprazlamada da aynı fakat F_2'lerin ayrışım oranları farklıdır.

7.2.1.2. İnsanda Eşeye Bağlı Kalıtım

İnsanda eşey bağlantısı gösteren 50'den fazla özellik tanımlanmıştır. Bunların büyük bir çoğunluğu X'e bağlı resesif genlerle kontrol edilmektedir. X'e bağlı resesif genlerle kontrol edilen bu karakterlerin belli başlı olanları kırmızı – yeşil **renk körlüğü, hemofili**, iki çeşit şeker hastalığı türü, ter bezlerinin görev yapmaması, merkezi kesici dişlerin eksikliği, bir çeşit çocuk felci ve bazı sarılık çeşitleridir. Bu resesif özelliklerin yanında yine X'e bağlı dominant genlerle kontrol edilen özellikler de vardır. **D vitaminine dirençli raşitizm** ve dişlerin erken yaşlarda diplerine kadar çürüyüp dökülmesi şeklinde kendini gösteren **diş minesi hastalığı** bunlardan birkaç tanesidir.

Sayılan bütün bu özelliklerin kalıtımını kontrol eden genlerin X kromozomunun homologu olmayan segmenti üzerinde yer aldığı, araştırmalarla gösterilmiştir. Dolayısıyla bu karakterler tipik **kris – kros** kalıtım modelini gösterirler.

7.2.1.2.1. Hemofili

İnsanda eşeye bağlı kalıtım gösteren karakterler arasında en iyi araştırılmış olan hemofili olup 10.000 erkekten 1 tanesinde görülür. Hemofili herhangi bir yaralanma sırasında kanın pıhtılaşmaması olayıdır. Kanın pıhtılaşması, plazmada bulunan ve suda eriyebilen bir protein olan **fibrinojenin** suda

erimeyen **fibrine** dönüşümü ile sağlanır. Herhangi bir yaralanma sırasında, kanın pıhtılaşmasını trombositlerden ve zedelenmiş hücrelerden çıkan **tromboplastin** maddesi başlatır. Bu madde, kalsiyumun varlığında **protrombin** ile reaksiyona girerek **trombini** oluşturur. Trombin de kandaki fibrinojeni fibrine çevirerek pıhtılaşmayı gerçekleştirir.

Hemofilik kişilerde, tromboplastin maddesi normal kişilere göre çok daha zor oluşmaktadır. Protrombinin trombine çevrilmesi için gerekli olan tromboplastinin oluşumu mekanizması, birbirlerine zincirleme etkisi olan birçok maddenin yapımını kapsar. Bunlar arasında en önemlileri **faktör VIII, IX, X, XI ve XII**'dir.

Hemofilinin çeşitli tiplerini kontrol eden genlerden çoğu, X kromozomu üzerinde bulunan değişik resesif genler olup bazıları aynı zamanda **semiletal** (yarı öldürücü)'dür. Bu genlerin ilgili allelleri, homozigot durumda iken bireyin yaşamasına ancak belirli bir süre izin verirler; daha sonraları kişi ölür. Ancak günümüzde faktör VIII'in hazır olarak enjeksiyonu ile bu kişiler normal şekilde yaşatılmaktadır. Hemofiliye neden olan genleri heterozigot durumda taşıyan kadınlar normal görünüşlüdürler, yani hemofilik değillerdir; böyle kadınlara **taşıyıcı** adı verilir. Taşıyıcı bir kadın ile sağlam bir erkeğin evlenmesi sonucu meydana gelecek çocukların genotip ve fenotipleri; hemofiliyi **h**, normal durumu **H** alleliyle göstererek aşağıdaki çaprazlama modeliyle anlaşılabilir.

P : ♀ Normal (Taşıyıcı) $X^H X^h$ x ♂ Normal $X^H Y$

P_G : 1/2 X^H, 1/2 X^h ; 1/2 X^H, 1/2Y

$$F_1 : \underbrace{\frac{1}{4}X^HX^H}_{1/4\,♀\,\text{Norm}} : \underbrace{\frac{1}{4}X^HX^h}_{1/4\,♀\,\text{Taşıyıcı}} : \underbrace{\frac{1}{4}X^HY}_{1/4\,♂\,\text{Normal}} : \underbrace{\frac{1}{4}X^hY}_{1/4\,♂\,\text{Hemofilik}}$$

7.2.1.2.2. Renk Körlüğü

Kırmızı ve yeşil renkleri birbirinden ayırt edememe durumudur. Renk körlüğü de X kromozomu üzerinde bulunan resesif bir gen **(r)** ile kontrol edilir. Kalıtım şekli aynen hemofilide olduğu gibidir. Erkekler hemezigot, kadınlar ise ancak homozigot durumunda iken renk körü olduklarından dolayı, populasyonda renk körü olan erkeklerin oranı kadınlara göre daha yüksektir.

Örnek Problem 7–2: İnsanlarda kırmızı – yeşil **renk körlüğü** eşeye bağlı resesif bir gen **(r)** tarafından meydana getirilir. Öte yandan otozomal bir gen-le kontrol edilen **talassemi** (bir çeşit anemi) kendini fenotipte iki şekilde gösterir. Bunlardan birincisi talassemi major olup genellikle çocukluk döneminde ölümle sonuçlanır; değeri ise talassemi minor olup öldürücü değildir. Talassemi major **TT**, talassemi minor **Tt** ve talassemi olmayan (normal) bireyler ise **tt** genotipindedirler.

Talassemi minor gözlenen kırmızı – yeşil renk körü bir kadın, normal görüşlü ve talassemi minör gösteren bir erkek ile evleniyor.

a) Bu evlenmeden dünyaya gelecek çocukların genotip, fenotip ve eşeyleri ne olacaktır?

b) Çocukların ne kadarı talassemiden ölecektir?

Çözüm 7–2: Bunun için anne ve babanın her iki özellik bakımından genotiplerini yazıp, her birinin vereceği gametleri ve bu gametlerin kombinasyonuyla meydana gelecek yavru bireylerin genotiplerini bulmak gereklidir.

(a)P : ♀ T. minor – Renk körü x ♂ T. minor – normal görüşlü

Tt $X^r X^r$; Tt $X^R Y$

P_G : 1/2 TX^r, 1/2tX^r ; 1/4 TX^R, 1/4 TY, 1/4 tX^R, 1/4 tY

F_1 : $\frac{1}{8}\underbrace{TTX^RX^r}_{\text{♀ T.major, Normal}} : \frac{1}{8}\underbrace{TTX^rY}_{\text{♂T. major R.körü}} : \frac{1}{8}\underbrace{TtX^RX^r}_{\text{♀ T.minör Normal gör.}} : \frac{1}{8}\underbrace{TtX^rY}_{\text{♂ T. minör R. körü}}$

$\frac{1}{8}\underbrace{TtX^RX^r}_{\text{♀ T.minor Normal}} : \frac{1}{8}\underbrace{TtX\ Y}_{\text{♂T. minor Renk körü}} : \frac{1}{8}\underbrace{ttX^RX^R}_{\text{♀Normal Normal gör.}} : \frac{1}{8}\underbrace{ttX^rY}_{\text{R. körü}}$

(b) Talassemi major fenotipindeki 1 kız ve 1 erkek çocuk ölecektir.

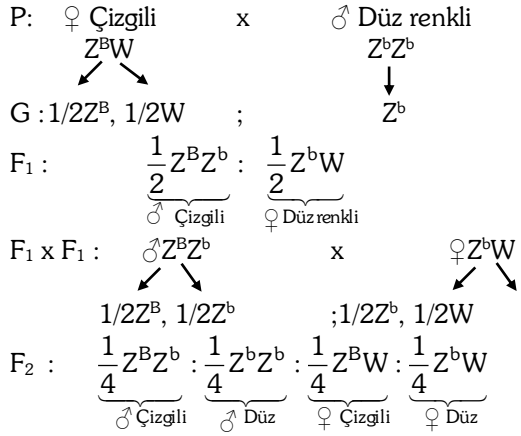
7.2.1.3. Kuşlarda Eşeye Bağlı Kalıtım

Kuşlarda dişinin heterogametik, erkeğin homogametik olduğu ve onlarda ZZ-ZW eşey saptanması mekanizmasının görüldüğü daha önce belirtilmiştir.

Kuşlarda eşey saptanması mekanizmasının değişmiş olmasına karşın eşeye bağlı karakterlerin kalıtım şekli değişmez, yani eşeye bağlı genler kris – kros kalıtım modelini izler.

Kuşlarda, eşeye bağlı olarak nesilden nesle geçtiği en iyi bilinen özellik tüylerin şeklidir. Çizgili tüy şekli dominant **B** alleli tarafından kontrol edilir ve bu gen Z kromozomunun homolog olmayan segmenti üzerinde yer alır. Düz tüy şekli ise, resesif **b** allelinin homozigot durumda olduğu zaman ortaya çıkar.

Çizgili bir tavuk ile düz renkli bir horozun çaprazlanmasıyla meydana gelen F_1 ve F_2 nesli aşağıdaki gibidir.



7.2.2. Holandrik (Y – Kromozomuna) Bağlı Kalıtım

Holandrik genler normal olarak yalnızca Y kromozomunun homologu olmayan segmentinde bulunur. Daha öncede belirtildiği gibi, Y kromozomu testis oluşumu ile ilgili bir gen taşır ve bu gen onun kısa kolu üzerindedir. Spermatogenezisi kontrol eden genler ise Y kromozomunun uzun kolunda bulunmaktadır. İnsanda **Y**'ye bağlı kalıtım modeli gösteren diğer bazı karakterler arasında **yapışık parmaklılık**, **vücudun diken gibi pullarla örtülmesi** ve bazı Uzakdoğu ülkelerinde yaşayan erkeklerin kulak kenarlarında **uzun kılların** oluşması sayılabilir. Bütün bu özellikler, yalnızca babadan oğula geçer ve kız çocuklarında asla görülmez.

7.2.3. Eşeyin Etkisinde Kalan Genler

Eşeyin etkisinde kalan genler otozomlar üzerinde bulunmakla beraber, özellikle heterozigot durumda onların dominant ya da resesif olması, geni taşıyan bireyin eşeyine göre değişmektedir. Bu konuda daha çok eşeysel hormonlar etkili olmaktadır. Böylece, erkekte dominant olan bir gen dişide resesif ya da bunun tersi olabilmektedir. Eşeyin etkisinde kalan genlerin en iyi örneği, insanlardaki **dazlaklık** genleridir.

Saçın, başın üst kısmında seyrekleşmesi ve daha sonra da tamamen yok olması şeklinde kendini gösteren dazlaklık, kadınlara göre erkeklerde daha yaygındır. Kadınlardaki dazlaklık, saçın tamamen dökülmesinden çok, belirgin bir şekilde seyrekleşmesini ifade eder. Çok sayıdaki pedigri analizi, dazlaklığın bir çift otozomal gen **(B_1 B_2)** ile kontrol edildiğini göstermiştir. Dazlaklığa yol açan gen **B_1** normal saçlılık geni de **B_2** ile gösterilirse, kadın ve erkekte bu genlerin etkisi **Tablo 7-4**'teki gibi özetlenebilir.

Tablo 7 – 4: *İnsanda Dazlaklığın Kalıtımı*

Genotip	Fenotip	Fenotip
	Erkek	**Kadın**
B_1 B_1	Dazlak	Dazlak
B_1 B_2	**Dazlak**	**Normal**
B_2 B_2	Normal	Normal

Tablo 7-4'te görüldüğü gibi, B_1 geni heterozigot durumda erkeklerde dominant, bayanlarda resesif olarak davranmaktadır: bu durum, B_1 geninin etkisinin fenotipte ortaya çıkmasında, erkek eşey hormonlarının etkili olduğunu göstermektedir.

Eşeyin etkisinde kalan diğer kalıtım örnekleri arasında, **koyunlardaki boynuzluluk (**erkekte dominant dişide resesif), **keçilerdeki sakallar** (erkekte dominant dişide resesif), **sığırlardaki beneklilik** (maun ve beyaz erkekte dominant, kırmızı ve beyaz dişide dominant) sayılabilir.

7.2.4. Eşeyle Sınırlı Kalıtım

Dış çevresel etkenlere ilave olarak, eşeysel hormonlar da bazı genlerin aksiyonu üzerine önemli etkiler yapmaktadır. Bu olayda, belirli bir genotipin fenotipe yansıması bazı hormonlara öylesine bağlıdır ki, söz konusu genotipin

görülmesi yalnız bir eşey (♂ ya da ♀) ile sınırlı kalmaktadır. Eşey ile sınırlı kalıtımda, genler otozomlar üzerindedir fakat fenotipe yansımaları, bireyin erkek ya da dişi olmasına, daha doğrusu, onların eşeysel hormonlarına bağlıdır.

Eşeyle sınırlı özelliklerin başlıcaları, **sekonder (**ikincil**) eşey karakterleridir**. Erkeklerde sakal gelişimi ve dişilerdeki süt üretimi bunun en iyi örnekleridir. Gerek erkekler gerekse dişiler, bu iki özelliği (sakal gelişimi ve süt üretimi) meydana getiren genlere sahiptir, fakat eşey hormonları, bu genlerin ifadesini bir eşeyle sınırlamıştır. Her iki ebeveyn, yavrularına bu özelliklerin genetik temeli için eşit katkıda bulunur.

Eşeyle sınırlı kalıtımın en iyi bilinen bir başka örneği de, birçok kuş türünde olduğu gibi, tavuk ve **horozlardaki kuyruk ve boyun türlerinin şeklidir**. Erkek bireylerde uzun ve yay şeklinde olan bu tüyler, dişilerde kısa ve düzdür.

Yapılan çaprazlama denemeleri, tüylenme tipinin bir otozomal allel çiftine **(H/h)** bağlı olduğunu göstermiştir. Bu allellerin erkek ve dişi bireylerdeki etki şekilleri **Tablo7-5**'te gösterilmiştir.

Tablo 7 – 5: *Kuşlarda boyun ve kuyruk tüylerinin kalıtımı.*

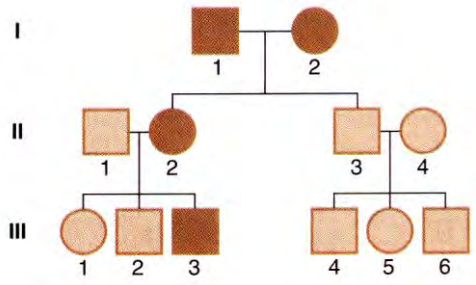
Genotipler	Fenotip	Fenotip
	Dişi	**Erkek**
HH	Düz – kısa	Düz – kısa
Hh	Düz – kısa	Düz – kısa
hh	Düz – kısa	Uzun- kıvr.

Görüldüğü gibi **H** alleli dominant olup düz-kısa tüy şeklini meydana getirmektedir. **h** alleli ise yalnızca homozigot durumda ve erkeklerde uzun- kıvrık tüy yapısını oluşturmaktadır. **hh** fenotipinin erkekte ifade edilmesi fakat dişide ifade edilmemesi, erkek eşey hormonlarının varlığına bağlı gibi gözükmektedir.

Embriyonik dönemde kısırlaştırılmış olan yavruların hepsi, genotipi ne olursa olsun uzun – kıvrık tüylü olmuşlardır. Dolayısıyla, tüy oluşumunun, genotip

ile eşey hormonlarının spesifik kombinasyonuyla ilgili olduğu ortaya çıkmaktadır. Kısacası, **H** alleli erkek ya da dişi herhangi bir eşey hormonunun varlığında kısa düz tüy oluştururken; **h** alleli dişilik hormonunun yokluğunda uzun – kıvrık, varlığında ise kısa – düz tüy yapısını meydana getirmektedir.

Örnek Problem 7-3: Aşağıdaki pedigride, içi koyu renkle boyanmış bireyler, insanlarda yaygın bir şekilde görülen kalıtsal bir hastalığa sahiptir. Bu hastalığın kalıtımı aşağıdaki genlerden hangisiyle meydan getirilmiş olabilir?



a) Otozomal dominant bir genle,

b) Otozomal resesif bir genle,

c) X'e bağlı dominant bir genle,

d) X'e bağlı resesif bir genle,

e) Y'ye bağlı bir genle,

f) Etkisi eşeyle sınırlı bir genle,

g) Eşeyin etkisinde kalan otozomal bir genle.

Çözüm 7–3:

Hem erkeklerin hem de dişilerin söz konusu hastalığı sahip olmaları, Y'ye bağlı ya da eşey ile sınırlı kalıtım şeklini mümkün kılmamaktadır. Fakat eğer söz konusu hastalığı kontrol eden gen (diyelim ki A_1) dişilerde dominant, erkeklerde resesif ise, uyum sağlanmaktadır.

Sonuç, dişide dominant, erkekte resesif olan eşeyin etkisinde kalan otozomal bir gen ile kontrol edilmektedir.

YEDİNCİ BÖLÜM İLE İLGİLİ SORULAR VE PROBLEMLER

7.1. Aşağıdaki terimleri açıklayınız ve çift olarak yazılmış olanların arasındaki farkları belirtiniz.

a) Monoik – dioik
b) Biseksüel –hermafrodit
c) Gonadlar – genital organlar
d) Homogametik – heterogametik
e) Gonozom –otozom
f) Ginandromorflar
g) Pistilat-staminat
h) Transformer genler-holandrik genler
i) Eşeyin etkisinde kalan kalıtım – Eşeyle sınırlı kalıtım
j) Eşeye bağlı kalıtım –Kris – kros kalıtım
k) Barr cismi

7.2. Ev kedisinde (*Felix domesticus*) vücut rengi dişilerde siyah, sarı ya da karışık; erkeklerde ise sadece siyah ve sarı olmaktadır. Bu renkler X'e bağlı bir allel çifti ile kontrol edilmektedir.

a) Alfabenin ilk harfini kullanarak, dişi ve erkek kedilerde, bu farklı renk fenotiplerini veren genotipleri yazınız.
b) Yapılan bir çaprazlama sonucunda üç yavru meydana geliyor; bunların iki tanesi siyah erkek ve bir tanesi de sarı dişi olduğuna göre, ebeveynlerin genotipleri ne olur?

7.3. Kırmızı – yeşil renk körlüğü eşeye bağlı resesif bir özelliktir. Evli bir çiftin renk körü bir kızları ve normal görüşlü bir oğulları vardır. Bu çiftin (ebeveynlerin) genotipleri nedir?

7.4. Babası renk körü kendisi normal görüşlü olan bir kadının dört erkek çocuğu vardır fakat kocasının görme özelliği ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur. Bu dört çocuk arasında normal görüşlü olanların renk körü olanlara oranı ne olur?

7.5. Eşeye bağlı dominant bir genin, insanlarda defektif bir diş minesi durumuna ve diş renginin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

a) Bu anormallikten etkilenmiş bir erkeğin oğullarının ve kızlarının yüzde (%) kaçının etkilenmiş olacağını beklersiniz?
b) Bu anormallikten etkilenmiş bir kadının oğullarının ve kızlarının yüzde (%) kaçının etkilenmiş olacağını beklersiniz?

7.6. Plymut tavuklarında, çubuklu renklenme modeli siyah tüyler üzerindeki beyaz kanat çubuklarının oluşmasıyla ortaya çıkar. Bu model eşeye bağlı dominant (B) alleli tarafından meydana getirilir. Resesif (b) alleli ise çubuksuz (düz) tüy modelini kontrol eder.

a) Çubuklu bir dişi ile çubuksuz bir erkek arasındaki çaprazlamadan oluşacak yavrular arasında hangi fenotipik oranları beklersiniz?

b) Ebeveynin her ikisinin de çubuklu olduğu bir başka çaprazlamadan çubuksuz dişi bir yavru meydana geldiğine göre, ebeveynlerin genotipleri ne olur?

7.7. Bazı tavuk cinslerinde eşeye bağlı resesif (g) alleli kırmızı altın rengini, dominant (G) alleli ise gümüş renkli tüyleri meydana getirir. Öte yandan, otozomal resesif (s) alleli ipeksi (silki) tüylere neden olur. Dominant (S) alleli ise yabanıl tip tüy oluşturmaktadır.

Silki karakteri bakımından heterozigot olan kırmızımsı altın renkli bir horoz, gümüş tüylü ipeksi (silki) bir tavuk ile çaprazlanıyor.

Meydana gelecek yavruların eşeyi ve fenotipler ne olur?

7.8. Drosophilada bar göz mutasyonu aşağıdaki kalıtım özelliklerine sahiptir:

a) ♀ Bar gözlü x ♂ Bar gözlü çaprazlaması yabanıl erkek ve bar gözlü dişi yavruları vermektedir.

b) (a) çaprazlamasından elde edilen bar gözlü dişiler yabanıl erkekler ile çaprazlandığı zaman, 1: 1 oranında bar gözlü: yabanıl erkek ve 1:1 oranında da bar: yabanıl dişi yavru vermektedir.

Bu özelliklerin kalıtım modeli nedir?

7.9. İnsanlarda eşeye bağlı bir genin resesif alleli hemofiliye (kanın normalden daha uzun süre de pıhtılaşması) neden olmaktadır. Fenotipik olarak normal olan ebeveynlerin iki normal kız çocukları ve bir de hemofilik erkek çocuğu vardır.

a) Kız çocuklarının her ikisinin de taşıyıcı olma olasılığı nedir?

b) Eğer bu kızlardan biri normal bir adam ile evlenir ve bir erkek çocuğunu dünyaya getirirse, bu erkek çocuğun hemofili olma olasılığı ne olur?

7.10. XXY kromozom yapısına sahip olan insanlar fenotipik olarak erkektir. Renk körlüğü bakımından X'e bağlı bir mutasyon için heterozigot olan bir kadın ve renk körü bir erkek evleniyor ve renk körü olan XXY kromozom yapısına sahip bir erkek çocuk dünyaya geliyor. Bu sonucu nasıl bir nondisjunction (ayrılmama) ile açıklarsınız?

7.11. Tek bir X kromozomu olan ve Y kromozomu olmayan (XO) fareler fertil dişilerdir. Hayatta kalma (yaşama) için en azından bir X kromozomunun gerekli olduğunu kabul ederek;
♀ XO x ♂ XY çiftleşmesinden oluşacak ve yaşama yeteneğinde olacak yavrular arasında hangi eşey oranı beklenir?

7.12. İnsanlarda dazlaklık, erkekte eşeyin etkisinde olan dominant bir gen tarafından kalıtılmaktadır. Dazlak olmayan bir adam, kendisi dazlak olmayan fakat annesi dazlak olan bir kadın ile evleniyor. Onların kız ve erkek çocuklarının söz konusu özellik bakımından fenotipleri ne olur?

7.13. Bir cins İskoçya sığırında maun- beyaz beneklilik erkekte dominant, dişide resesif bir özelliktir. Bunun tersi, saf kırmızı – beyaz beneklilikiltir. Maun-beyaz benekli bir sığır sürüsüne sahip bir çiftçi, kırmızı-beyaz benekli bir boğa satın almıştır. Çiftçinin saf ırk kırmızı – beyaz benekli bir sürüyü kurması için yapması gereken çiftleştirme işlemini açıklayınız.

7.14. Horoz-tüylülük eşeyle sınırlı özellik olup erkeklerde resesiftir. Erkek tüylü bir horoz ve tavuk tüylü bir dişi arasındaki çaprazlama, hem horoz tüylü hem de tavuk tüylü erkek yavruları vermiştir. Bu çaprazlamalardaki ebeveynlerin genotipleri nedir?

8. BÖLÜM

KANTİTATİF KALITIM VE ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN KALITIMA ETKİSİ

Bilindiği gibi, Mendel'in kalıtımın temel yasalarının keşfetmesi, birbirinden kolayca ayrılabilen zıt özellikleri seçmesiyle mümkün olmuştur. Bezelye tohumunun sarı ya da yeşil, yuvarlak ya da buruşuk; çiçeklerin aksial ya da terminal; bitkinin boyunun uzun ya da kısa olmasını dikkate almış ve bu özelliklerin kalıtımını incelemiştir. Bu karakterlerin her birinin, aynı genin farklı allelleri tarafından kontrol edilen ve birbirinin alternatifi olan iki formu vardır. Örneğin, bezelyenin tohum şekli özelliği dikkate alındığında, ebeveynlerin oluşturduğu populasyonlar kesin çizgilerle birbirlerinden ayrılmakta ve düz tohum şekil buruşuk tohum şekline dominant olduğundan F_1 neslinin hepsi düz tohumlu olmakta, F_2'de ise elde edilen bireyler 3: 1 oranında düz ve buruşuk olmak üzere birbirlerinden ayrılmaktadır. Burada olduğu gibi, farklı fenotipik grupları birbirlerinden kesin bir şekilde ayrılabilen özelliklere **kalitatif özellikler** denilir. Daha önceki bölümlerde tartışılan sığırlardaki boynuzluluk, çiçeklerdeki renk, tavşanlardaki kürk rengi, *drsophila*daki kanat şekli ve insanlardaki kan grupları **kalitatif** özelliklerdir.

Ancak, bitki ve hayvan ıslahı ile tıbbi genetikte önemli olan birçok özellik, birbirlerinden kolayca ayrılabilen alternatif formlar göstermez. Tarımsal üretimde, ekonomik açıdan önemli özelliklerden biri birim başına verim miktarıdır. Örneğin, birim alandan hasat edilen mısır, domates, soya fasulyesi ya da

buğday miktarı önemlidir. Aynı şekilde evcil hayvanlarda sığır başına et miktarı, süt verimi, tavuk başına yumurta bırakımı, koyun başına yün miktarı ve yavru büyüklüğü; yine bitkilerde meyve ağırlığı ve tohum rengi gibi özellikler üretici açısından önem taşımaktadır. İnsanlarda bebeğin büyüme hızı, erişkinin boy uzunluğu ve vücut ağırlığı, kan basıncı, serum kolesterolü, fertilite, cilt rengi, zekâ düzeyi ve ömür uzunluğu gibi özellikler de insan sağlığı ve genetiği açısından önemlidir.

Sayılan bütün bu özellikler, anlaşılacağı üzere, genellikle ölçülebilen ya da tartılabilen özelliklerdir ve bu nedenle de **kantitatif özellikler** olarak isimlendirilir. Kantitatif karakterler birbirlerinden kesin sınırlarla ayrılabilen farklı gruplar oluşturmaktan çok, geniş aralıklar içerisinde sürekli bir varyasyon gösterirler.

Kantitatif özelliklerin açılımında sürekli varyasyonun görülmesi, farklı genlerin karşılıklı etkileşimleri ve genlerle çevre arasındaki ilişkilerin sonucudur. Bazı kantitatif özelliklerde, fenotipteki farklılıklar, büyük ölçüde genotipik farklılıklardan kaynaklanır ve çevresel faktörlerin etkisi çok azdır; bazı kantitatif faktörlerde ise fenotipteki farklılıklar büyük oranda çevresel faktörlerden kaynaklanır ve genetiksel faktörlerin etkisi çok azdır. Örneğin, hayvanların büyüme hızına beslenmenin, tarla bitkilerinin verimi üzerine gübrenin, yağış miktarının ve tohum yoğunluğunun etkisi önemli çevresel faktörlerdir.

8.1. Kantitatif Özelliklerin Kalıtımında Genetiksel Faktörlerin Etkisi (Poligenik Kalıtım)

Kantitatif özelliklerin kalıtımında, farklı allel çiftlerine ait iki ya da daha fazla dominant genin aynı özellik üzerine, birbirine benzer şekilde ve aynı yönde (birbirlerine eklenecek şekilde) etki etmesi söz konusudur; dolayısıyla bu özellikler **poligenik**tir.

1900'lü yılların başında, taç yaprakları bakımından farklılık gösteren çeşitli tütün ırkları, *(nicotianna longiflora)* arasında yapılan bir seri çaprazlama deneyi sonucunda yüksek derecede kendileşmiş tütün varyeteleri elde edilmiştir. Böylece ebeveyn bireyleri ve onların çaprazlanmasıyla elde edilen F_1 bireyleri genetik bakımdan homojen hale getirilmiştir. Taç yaprakları uzun olan bir varyete ile kısa olan bir varyetenin çaprazlanmasıyla elde edilen F_1 bireylerinin, korolla (taç yaprak) uzunluğu bakımından her iki ebeveyn varyetesinin yaklaşık ortasında bir değere sahip olduğu görülmüştür. F_2 nesli de F_1'inki gibi bir ortalama taç yaprak uzunluğuna sahipti fakat bu ortalamanın hem üstünde hem de altında geniş bir varyasyon da göstermekteydi. Ebeveynlerin ve F_1'in genetik bakımdan homojen olması, F_2'deki bu varyasyonun çevresel faktörlerin etkisinden kaynaklandığını düşündürür.

Bu sonuçlara dayanarak genetikçiler, poligen davranışlarını tanımlayabilecek basit bir model geliştirmişlerdir. Bu modelde, her gen, iki allel ile temsil edilir. Büyük harf ile gösterilen katkı sağlayıcı **(aktif**) allel, küçük harf ile gösterilen ise katkı sağlamayan **(etkisiz)** allel olarak isimlendirilir. Bu modele göre, bütün gen çiftleri bağımsız ayrışma gösterir ve bütün katkı sağlayıcı alleller bütün özellikler üzerine eşit miktarda katkıda bulunurlar.

Eğer ebeveynler yalnızca bir gen çifti bakımından farklı iseler (örneğin, AA x aa), F_1 bir monohibrid (Aa) olur ve bunun kendileşmesiyle meydana gelecek olan F_2'de de aşağıdaki genotipik dağılım ortaya çıkar:

Aktif allellerin sayısı	Genotip	Frekansı	Değeri
2	AA	1/4	2□*
1	Aa	2/4	1□
0	aa	1/4	0

α* Her bir aktif allelin katkısını göstermektedir.

Görüldüğü gibi F_2'nin frekansları $(\mathbf{p + q})^2 = p^2+2pq+q^2$ binomial açılımıdır; **p** aktif olan allellerin, **q** ise etkisiz allellerin beklenen oranlarıdır. Bu çaprazlama serisinde gerek **p** gerekse **q'**nun $\frac{1}{2}$'ye eşit olması nedeniyle, F_2'nin oranı 1 : 2 : 1 şeklinde gösterilebilir.

Poligen modeli, birden fazla gen çiftine de uygulanabilir. Örneğin, ebeveynler iki gen çifti bakımından farklı iseler (örneğin, AABB x aabb), o zaman, F_1 bir dihibrid (AaBb) olur ve bunun kendileşmesiyle meydana gelecek olan F_2'de de aşağıdaki genotipik dağılım ortaya çıkar:

Aktif gen Sayısı	Genotipler	Frekansı	Değeri
4	1/16 AABB	1/16	4□*
3	2/16 AABb + 2/16 AaBB	4/16	3□
2	4/16 AaBb+1/16 AAbb + 1/16 aaBB	6/16	2□
1	2/16 Aabb+2/16 aaBb	4/16	1□
0	1/16 aabb	1/16	0

□* Her bir aktif allelin katkısını göstermektedir.

Görüldüğü gibi, iki gen çifti söz konusu olduğu zaman, F_2'deki farklı grupların frekansı,

$(p + q)^4 = p^4 + 4p^3q + 6p^2q^2 + 4pq^3 + q^4$ binomial açılımına karşılık gelmektedir ve **p** ile **q**'nun değerleri yine $\frac{1}{2}$'dir.

8.1.1.Kantitatif Özelliklerin Kalıtımında, F_2'deki Fenotipik Grup Sayısının Tahmin Edilmesi ve F_2'nin Fenotipik Açılımı

İki gen çiftinin rol oynadığı kantitatif kalıtım modelinde F_2'deki farklı grupların frekansını veren $(p + q)^4 = p^4 + 4p^3q + 6p^2q^2 + 4pq^3 + q^4$ açılımına bakıldığında, faklı beş (5) grubun olduğu görülür. Eğer bağımsız ayrışım gösteren gen çifti sayısı **n** ile gösterilirse, F_2'deki fenotipik grup sayısı **2n+1** formülü ile **[(2 x 2) 1 = 5]** olarak hesaplanabilir.

Nilsson – Ehle, 1909 yılında koyu kırmızı taneli buğday varyetesi ile beyaz taneli buğday varyetesini çaprazlamış, F_1'deki bütün bitkilerin tohumlarının kırmızı ile beyaz arasında bir renk tonuna (orta kırmızı) sahip olduğunu görmüştür. F_1 bitkilerinin kendileştirilmesiyle elde edilen F_2 neslinde, tanelerin renginin koyu kırmızıdan beyaza kadar değişen bir renk varyasyonu sergilediğini gözlemiştir. O, bu renk kalıtımında iki gen çiftinin rol oynadığını varsayarak F_2'deki bitkileri, **2n+1** formülüne göre beş (5) grup halinde sınıflandırmıştır. Bu kalıtımda rol alan gen çiftlerinin dominant allellerini **A** ve **B** harfleriyle göstermiş ve bunların renk oluşumunda rol oynadığını (**aktif genler**), resesif **a** ve **b** allellerinin ise renk oluşumunda herhangi bir katkılarının olmadığını (**etkisiz genler**) belirtmiştir. Bütün bu verilere dayanarak, söz konusu çaprazlama genetik formülleriyle şu şekilde gösterilebilir:

P : Koyu kırmızı AABB x Beyaz aabb

P_G : AB ab

AaBb

Orta Kırmızı

F_1 x F_1 : AaBb x AaBb

1/4 AB 1/4 AB

1/4 Ab 1/4 Ab

1/4 aB 1/4 aB

1/4 ab 1/4 ab

F_2: ?.....

F_2'nin genotipik frekansları, iki gen çifti için $(p+q)^4 = p^4 + 4p^3 q + 6p^2q^2 + 4pq^3 + q^4$ açılımına uygunluk gösterdiğin göre, aktif (dominant) genlerin frekansına **p**, etkisiz genlerin frekansına **q** denirse F_2'deki farklı fenotipik gruplar için aşağıdaki genellemeler uygulanabilir:

a) F_2'de meydana gelen 16 kombinasyondan 1 tanesi (**$1p^4$**) 4 aktif (dominant) allele (AABB) ve 1 tanesi de (**$1q^4$**) 4 etkisiz (resesif) allele (aabb) sahip olacaktır.

b) **p** ve **q** harflerinin üsleri, o kombinasyonda sırasıyla kaç dominant ve kaç resesif allelin bulunduğunu gösterir.

c) Her terimin önündeki kat sayı; o gruptan kaç bireyin olduğunu ifade eder. Örneğin $6p^2q^2$ terimi, iki dominant ve iki de resesif allel içeren kombinasyondan 6 tane olduğu anlamına gelir; diğer terimler de bu kurala göre anlamlandırılır.

d) Söz konusu özelliği orta şiddette gösteren kombinasyonların sayısı en fazla (6 tane), en şiddetli gösterenler (p^4) ile en zayıf olarak gösterenlerin (q^4) sayısı en az (1'er tane) olmaktadır. Söz konusu özelliği farklı şiddetlerde gösteren bireyler (p^3q ve pq^3) ise, bu iki ekstrem değer arsında yer almaktadır.

e) Kantitatif bir özelliğin açılımının binoma uygunluk göstermesi nedeniyle, her bir kombinasyonu temsil eden bireylerin grafiği bir eğriyi meydana getirecektir. Böylece, daha önce de belirtildiği gibi, F_2'nin dağılımı (ayrışımı) sürekli varyasyon şeklini gösterecektir.

Bu genellemelerden sonra, buğdayın tohum rengi kalıtımı ile ilgili F_2 bireylerinin açılımı şu şekilde gösterilir:

1	birey	4 dominant gen	= koyu kırmızı
4	birey3	dominant gen	= kırmızı
6	birey2	dominant gen	= orta kırmızı
4	birey1	dominant gen	= açık kırmızı
1	birey0	dominant gen	= beyaz

8.1.2.Kantitatif Özelliklerin Kalıtımında Polimerik Gen Sayısının Hesaplanması

Hibridlerin F_2'deki bu açılımlarından yola çıkarak kantitatif özellikler arasındaki farkı idare eden **gen sayısı** birkaç yolla saptanabilir.

a) Bazı durumlarda, ebeveyn tiplerinin F_2'de ortaya çıkma oranlarına göre gen sayısı kabaca tahmin edilebilir. Eğer ebeveyn tipindeki ekstrem değerler 1/4 oranında ortaya çıkarsa 1 gen çiftinin, 1/16 oranında ortaya çıkarsa 2 gen çiftinin, 1/64 oranında ortaya çıkarsa 3 gen çiftinin, 1/256 oranında ortaya çıkarsa 4 gen çiftinin söz konusu kalıtımda rol oynadığı anlaşılır. Böylece, birden başlayarak değişik sayıdaki gen çiftlerinin etkileri bir tablo haline getirilecek olursa, basit bir genellemeye ulaşılabilir **(Tablo 8 – 1);** ya da daha kısa olarak **2^n = kombinasyon sayısı** formülünde, eğer örneğin kombinasyon sayısı 64 ise, $2^n = 64$, $2^n = 2^6 \Rightarrow n = 6$ allel yani 3 gen çifti olarak hesaplanır **(Tablo 8 – 1'**de 3. satıra bakınız**).**

Tablo 8 – 1: *F_2'de ebeveyn tipindeki ekstrem değerlerin ortaya çıkma oranına göre, gen sayısı ile genotipik ve fenotipik grup sayısının tahmini.*

F_2'de Ebeveyn Tipinin Ortaya Çıkma Oranı	**Polimerik Gen Çifti Sayısı**	**F_2'nin Genotipik Grup Sayısı**	**F_2'nin Fenotipik Grup Sayısı**
1/4	1	3	3
1/16	2	9	5
1/64	3	27	7
1/256	4	81	9
.	.	.	.
.	.	.	.
.	.	.	.
$(1/4)^n$	**n**	**3^n**	**2n+1**

Bu tabloya göre, örneğin ebeveyn tipindeki bireyler, eğer F_2'de 1/256 oranında ortaya çıkmışsa, kalıtımda rol oynayan gen çifti sayısı (n), $n = \left(\frac{1}{4}\right)^n$ formülünden yararlanarak

$$\left(\frac{1}{4}\right)^n = \frac{1}{256}$$

$$\left(\frac{1}{4}\right)^n = \left(\frac{1}{4}\right)^4$$

n = 4 gen çifti ya da **8 allel** olarak bulunur.

Kantitatif özelliklerin kalıtımı modelinde, F_2'deki fenotipik grup sayısı, **2n + 1** formülü ile saptanabilmektedir. n = 4 olduğuna göre **(2x4) + 1 =9** olarak elde edilen değer, 4 gen çiftinin rol oynadığı kantitatif kalıtımda F_2'nin **fenotipik grup sayısını** gösterir.

b) Eğer F_2'de meydana gelen farklı fenotipik grup sayıca belli ise, bu fenotipik grup sayısından **(1)** rakamı çıkarılarak gen sayısı bulunabilir. **Tablo 8-1'**de de görüldüğü gibi, fenotipik grup sayısı 7 olduğu zaman, **7 – 1 = 6** sayısı, söz konusu kalıtımda 3 gen çiftinin, yani6 allelin rol oynadığını ifade eder.

c) Eğer bütün aktif genlerin bağımsız olarak ayrıştığı ve ilgilenilen özellik üzerine eşit ve eklemeli **(kümülatif)** etki yaptığı kabul edilirse, gen sayısı ileriki kısımlarda ele alınacak olan variyans analizinden yaralanarak da hesaplanabilir.

8.1.3. Kantitatif Özelliklerin Kalıtımında Dominant (Aktif) Gen Katkısının Hesaplanması ve Mısır Bitkisinden Koçan Uzunluğunun Hesaplanması

Eğer **n** bağımsız ayrışma gösteren gen çifti sayısı ve **R** atasal ırkların fenotipleri arasındaki fark ise, söz konusu kantitatif kalıtımda tek bir dominant (aktif) genin katkısı (⍰),

$$\alpha = \frac{R}{2n}$$ formülü ile hesaplanır.

Emerson, koçan uzunlukları 16,8 cm ve 6,6 cm olan saf ırk iki mısır varyetesini çaprazlamış ve F_1 bitkilerinin 11,7 cm lik ortalama koçan uzunluğuna sahip olduğunu görmüştür. F_1 bitkilerinin kendileştirilmesi ile F_2 neslinde 1 tane 16,8 cm, 4 tane 14,2 cm, 6 tane 11,7 cm, 4 tane 9,1 cm ve 1 tane de 6,6 cm boyunda koçana sahip birey elde etmiştir. Görüldüğü gibi, F_2'de toplam 1+4+6+4+1 = **16** birey elde edilmiştir. Dolayısıyla mısırda koçan uzunluğu

$2^n = 16$

$2^n = 2^4 \Rightarrow n = 4$ **allel** ya da **2 gen çifti** tarafından kontrol edilmektedir.

Bu kalıtımda rol oynayan gen sayısı, F_2 deki fenotipik grup sayısından (5), 1 rakamı çıkarılarak (5 –1 =4) da hesaplanabilir.

Atasal fenotipler arasındaki fark (R) 16,8 – 6,6 = 10,2 cm olduğuna göre, bir dominant (aktif) genin katkısı (□),

$$\alpha = \frac{R}{2n} = \frac{10,2}{2x2} = \frac{10,2}{4} = 2,55 \text{ cm demektir.}$$

Burada, en küçük fenotipik uzunluğa sahip atasal bireyin değerine **temel değer** adı verilir. Dominant (aktif) genlerin katkısı, bu potansiyel değere eklenir.

Mısır bitkisinde koçan uzunluğunu kontrol eden gen çiftleri A,a ve B,b olarak gösterilmek üzere, Emerson'un yaptığı çaprazlama ve onun sonuçları şu şekilde gösterilir.

P :16,8 cm. x 6,6 cm.

AABB aabb

□□□□□ □

G : (AB) (ab)

F_1 : $\underbrace{AaBb}_{11,7cm}$

$F_1 \times F_1$: AaBb x AaBb

Burada, potansiyel değer (6,6 cm) ve her bir dominant (aktif) genin katkısı (2,55 cm) bilindiğine göre, F_2 bireylerinin açılımı, genotiplerini yazmaya gerek kalmadan $(p+q)^4$ binomunun açılımından yararlanarak hesaplanabilir $(p^4 + 4p^3q + 6p^2q^2 + 4pq^3 + q^4)$

Genotipik Frekans	İçerdiği Aktif Allel Sayısı	Aktif Gen Katkısı +	Potansiyel Değer	Fenotip
1/16	4	(4x2,55) +	6,6	16,8 cm
4/16	3	(3x2,55) +	6,6	14,2 cm
6/16	2	(2x2,55) +	6,6	11,7 cm
4/16	1	(1 x 2,55) +	6,6	9,1 cm
1/160	0	(0x2,55) +	6,6	6,6 cm

Tabloda 6/16 oranında ve en fazla sayıda temsil edilen F_2 bireylerinin fenotipi (11,7 cm), F_1 bireylerinin fenotipi ile aynı olup **ortalama değer** olarak isimlendirilir. Ortalama değerin, atasal bireylerin değerlerinin toplamının yarısı (16,8 + 6,6) /2 =11,7 cm) olduğuna dikkat edilmelidir.

Örnek Problem 8 – 1: Mısır bitkisinin koçanlarındaki tane sırasının sayısı kantitatif bir özellik olup bu sayı 4 ile 22 arasında değişmektedir. Tane sıra sayısı **16** olan homozigot bir bitki ile **8** olan diğer bir bitki çaprazlanıyor. F_1 neslinin tamamı **12** sıralı koçan veriyor. F_1 neslinin kendileştirilmesiyle meydana gelen F_2 nesline ait 1000 koçandan 4 tanesinin **16** sıralı, 4 tanesinin de **8** sıralı olduğu ve diğerlerinin tane sıra sayısının da 8 ile 16 arasında değiştiği gözleniyor.

Sıra sayısı üzerine çevresel faktörlerin herhangi bir etkisinin olmadığını varsayarak,

a) Koçandaki tane sıra sayıları arasındaki farkın kaç gen çifti tarafından kontrol edildiğini hesaplayınız.

b) Atasal bireylerin genotipleri ile F_1 bireylerinin genotip ve fenotipleri bulunuz.

c) F_2 bireylerinin fenotipik açılımını bulunuz.

Çözüm 8 – 1: F_2 bireylerinin açılımını binoma uyarlayabilmek için, öncelikle F_2'deki atasal karakterli bireylerin sayısını 1 (bir)'e indirgemek gerekir. F_2'nin toplam sayısı 1000 ve atasal karakterlerin temsil oranı 4 olduğuna göre, 1000 / 4 = 250 sayısı elde edilir ki, bu F_2'nin kombinasyon sayısıdır. Öyle ise;

a) $2^n = 256$

$2^n = 2^8 \Rightarrow n = 8$ allel ya da 4 gen çiftinin koçan sıra sayısındaki farkı kontrol etmektedir.

b) Atasal bireyler homozigot olduklarına göre 16 sıralı olan koçan AABBCCDD ve 8 sıralı olanı da aabbccdd genotipindedir.

F_1 bireylerinin genotipi AaBbCcDd olur; fenotipi ise iki ayrı şekilde hesaplanabilir. Ya atasal bireylerin fenotipik değerlerinin toplamının yarısı alınır ki buna göre (16+8) / 2 = 12 sıralı olarak bulunur. Ya da potansiyel değer 8 olduğuna ve F_1 bireyleri 4 dominant (aktif) gen içerdiğine göre, önce dominant genin katkısı bulunur ve bunların katkısı potansiyel değere eklenir.

Dominant gen katkısı , $\alpha = \frac{R}{2n} = \frac{16-8}{2x4} = \frac{8}{8} = 1$ sıra

(4x1)+8 = 12 sıra olarak tekrar bulunur.

c) F_2'nin açılım oranını $(p+q)^8$ binomunun açılımından yararlanarak bulunur.

$(p+q)^8 = p^8+8p^7q+28p^6q^2+56p^5q^3+70p^4q^4+56p^3q^5+28p^2q^6+8pq^7+q^8$

Genotipik* Frekansı	Aktif Gen Sayısı	Aktif Gen Katkısı	+	Temel Değer	Fenotip
1/256	8	(8x1)	+	8	16 sıralı
8/156	7	(7x1)	+	8	15 sıralı
28/256	6	(6x1)	+	8	14 sıralı
56/56	5	(5x1)	+	8	13 sıralı
70/256	4	(4x1)	+	8	12 sıralı
56/256	3	(3x1)	+	8	11 sıralı
28/256	2	(2x1)	+	8	10 sıralı
8/256	1	(1x1)	+	8	9 sıralı
1/256	0	(0x1)	+	8	8 sıralı

(* Genotipik frekansların gerçek değeri, her birinin 4 ile çarpılması sonucu bulunur. Çünkü sıra sayısı farkını kontrol eden gen çifti sayısını tahmin edebilmek için F_2'deki toplam 1000 birey 4'e bölünmüştü.)

8.1.3.1. İnsanlarda Kantitatif Kalıtım Örnekleri

Bu bölümün giriş kısmında, insanlardaki boy uzunluğu, vücut ağırlığı, cilt (deri) rengi, fertilite, zekâ düzeyi ve yaşam süresi gibi özelliklerin de kantitatif karakterler olduğu belirtilmişti. Burada, bu karakterlerden birkaç tanesinin kalıtımı ele alınacaktır.

8.1.3.1.1. İnsanlarda Cilt (Deri) Renginin Kalıtımı

İnsanlarda cilt rengi farklılıklarının genetik temeli, İngiliz Antropologları G.A. Harisson ile J.J.T. Owens tarafından incelenmiştir. Bu araştırmacılar, cilt rengini oluşturan **melanin pigmenti**nin miktarını ölçmek için **reflekstans (yansımalı) spektrofotometreyi** kullanmışlardır. Sistemin esası, cildin farklı dalga boylarındaki ışığı yansıtma oranının yüzde (%) cinsinden hesaplanmasına dayanmaktadır. Yansıyan ışık miktarı (oranı) ile cilt prigmentasyonunun ters orantılı olması nedeniyle, daha koyu cilt daha az ışığı geri yansıtacaktır. Harisson ve Owens, zencileri, Kafkasyalıları ve bunların F_1 ve F_2'leri ile ırklar arası evlenmeler sonucu meydana gelen çocukları incelemişlerdir. Onların elde ettikleri bulgular, cilt renginin net bir şekilde poligenik kalıtım modelini sergilediğini göstermiştir. Elde edilen bulgular cilt pigmentasyonunun siyahtan beyaza doğru sıralandığını (ya da yayıldığını) ve bu iki renk arasında çeşitli renk tonlarının bulunduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, bu bulgular, tam bir zenci ile tam bir beyazın evlenmesinden doğan çocukların (F_1) fenotipinin ortalama olarak iki atasal değerin arasında yer aldığını göstermiştir ki bu da kantitatif (eklemeli) gen etkisinin olduğunu desteklemektedir.

Harisson ve Owens'ın bulgularının istatistiksel analizi, insanlardaki cilt rengi farkından, muhtemelen **üç** ya da **dört gen çiftinin** sorumlu olduğunu göstermektedir. Eğer, Orta Afrika zencileri ile beyaz ırkın cilt rengi arasındaki farkı 3 gen çiftinin kontrol ettiği kabul edilirse ve bu gen çiftleri A, a; B, b; C, c şeklinde gösterilirse, bir zencinin genotipi AABBCC ve bir beyazın genotipi de aabbcc şeklinde gösterilir. Bu genotiplere sahip bir zenci ile beyazın evlenmesinden doğacak çocuğun (F_1) genotipi AaBbCc, fenotipi ise ebeveyn fenotiplerinin ortalaması kadar, spesifik isimlendirilmesiyle **mulatto** olacaktır. İki mulattonun evlenmesiyle $\mathbf{2^n}$ formülüne göre $2^6 = 64$ genotipik grup ve $2n\mathbf{+1}$ formülüne göre de $(2x3)+1 = 7$ fenotipik grup meydana gelecektir. $(p+q)^{2n} = (p+q)^6$ binomunun açılımına göre, bu kombinasyonun 1/64'ü zenci, 20/64'ü mulatto ve 1/64'ü beyaz cilt rengine sahip olacaktır. 6/64'ü ile 15/64'ü zenciden mulattoya doğru giden bir renk varyasyonuna, diğer 15/64'ü ile 6/64'ü ise mulattodan beyaza doğru giden bir renk varyasyonuna sahip olacaklardır.

Eğer insanlarda kaç çeşit cilt rengi olduğu tam olarak saptanabilirse, renk farkını kontrol eden gen çifti /allel sayısı, **fenotipik grup sayısı –1** formülünden yararlanılarak hesaplanabilir.

8.1.3.1.2. İnsanlarda Göz Renginin Kalıtımı

İnsanlar göz renkleri bakımından, daha doğrusu irislerindeki melanin pigmentinin miktarı bakımından, birbirlerinden farklılık gösterirler. Albino kişilerde ise pigment maddesi hiç yoktur. İris tabakasında pigment maddesi en az olan insanların gözleri mavi, pigment maddesi en fazla olan insanların gözleri ise kahverengidir. Mavi göz rengi, irisin hemen hemen renksiz olan yüzeydeki hücrelerinin beyaz ışığı dağıtmasından ileri gelir. Gözleri kahverengi olmayan bazı kişilerin irislerinin yakından incelenmesi, onlarda çok küçük kahverengi lekelerin ya da portakal rengi beneklerin bulunduğunu göstermiştir. Daha açık deyişle, bu tür kişilerin iris tabakasında az miktardaki pigment maddesi ayrı ayrı hücre gruplarına dağıtılmıştır.

Şurası bir gerçektir ki, insanlarda göz rengi en **açık maviden** en **koyu kahverengine** (siyah) doğru giden bir varyasyon göstermektedir **(Tablo 8 – 2)**.

Tablo 8 – 2 :*İnsanlarda farklı göz rengi grupları ve onların kalıtımında etkili olan polimerik gen sayısı*

Göz rengi (Fenotip)	**Fenotipe katkısı olan dominant allel sayısı**
Açık mavi	0
Mavi	1
Koyu mavi	2
Gri	3
Yeşil	**4**
Ela	5
Açık kahverengi	6
Kahverengi	7
Koyu kahverengi (siyah)	8

Göz renginde böyle bir varyasyonun gözlenmesi, onun poligenik kalıtımla kontrol edildiğini düşündürmektedir. Her ne kadar göz renginin kalıtımı son derece kompleks bir olaysa ve henüz yeterince açıklanamamışsa da bugün için en azından dokuz **(9)** farklı fenotipik grup tanımlanmaktadır. Melanin pigmenti miktarının artışına paralel olarak bu fenotipik gruplar açık mavi, mavi, koyu mavi, gri, **yeşil**, ela, açık kahverengi, kahverengi ve koyu kahverengi (siyah) olarak ifade edilir. Eğer, poligen sayısının, fenotipik grup sayısından (1) rakamının çıkarılmasıyla elde edilen sayıya eşit olduğu anımsanırsa, bu dokuz farklı göz renginin kalıtımında (9- 1 = 8) **8 allelin** (ya da **4 gen çiftinin**) rol aldığı rahatlıkla söylenebilir.

8. 2. Kantitatif Özelliklerin İstatistiksel Analizi

Kantitatif varyasyonun en yararlı istatistiksel ölçüsü **variyans** olup bireysel/tek tek değerlerin **ortalama değer**in etrafındaki dağılımını gösterir. Variyans, aynı zamanda bireylerin ortalamaya olan uzaklıklarını da ölçer.

8.2.1.Ortalama, Variyans ve Standart Sapma

Bir populasyondaki örnek serisine ait en genel ve yararlı terim **ortalama**dır. Ortalama, örnekteki tüm bireylerin değerlerinin toplamının birey sayısına oranı olup,

$$\bar{X} = \Sigma X / N \qquad \textbf{(1)} \text{ formülü ile hesaplanır.}$$

Burada "$\bar{X}$", ortalamayı; ΣX, bütün veri gruplarının toplamını ve N de birey sayısını ifade etmektedir.

Ortalama değerden uzaklaşıldıkça, uzaklaşılan bireylerin sayısına bağlı olarak varyasyon artar. Dolayısıyla, her bireye ait değerin, ortalama değere göre farklılığının derecesini saptamak gerekir. Bu saptama, varyasyonu ölçmenin önemli elemanlarından biri olan **variyans**ın hesaplanmasıyla yapılır. Variyans, dağılımın bir ölçüsüdür ve her bireye ait değer (**X**) ile ortalama değer ($\bar{X}$) arasındaki farkın karelerinin toplamının, gözlenen örneklerin toplam sayısının 1 eksiğine **(N -1)** bölünmesiyle hesaplanır Buna göre variyans **(s^2)**,

$$(s^2) = \Sigma (X - \bar{X})^2 / N-1 \qquad \textbf{(2)} \text{ formülü ile hesaplanır.}$$

Variyans ile ilişkili olan diğer bir istatistiksel terim de **standart sapma (s)** olup, variyansın karekökünün alınmasıyla yani;

$$s = \sqrt{s^2} \qquad \textbf{(3)} \text{ formülü ile hesaplanır.}$$

Standart sapma, örnekteki bireylerin ortalamadan uzaklıklarının ortalama ölçüsü olup bir populasyondaki fenotiplerin dağılımı hakkında önemli bilgiler verir.

8.2.2. Genetiksel ve Çevresel Variyans

Genlerin ve çevrenin, kantitatif bir özelliğin toplam varyasyonuna ne derecede etki ettiği, istatistiksel olarak **variyans analizi** ile araştırılır. **Toplam fenotipik variyans (s^2_t)**, aşağıda görüldüğü gibi iki ayrı variyansın toplamıdır: yani,

$$s^2_t = s^2_g + s^2_e \text{'dir.}$$

Burada s^2_g **genetik variyans** olup populasyonda farklı genotipler bulunduğu zaman ortaya çıkar. s^2_e **çevresel variyans** olup çevresel farklılıklara bağlı olarak meydana gelir.

Çevresel variyansın (s^2_e'nin) değeri, genellikle aynı genotipe sahip bireylerin fenotiplerinde gözlenen bir özelliğin varyasyonun ölçüsünü gösterir. Bu gibi ölçümler, homozigot ırkları bulunan deney organizmaları üzerinde yapılırken, insanlarda bu tür ölçümler sadece farklı çevrelerde ve birbirlerinden ayrı olarak büyütülmüş tek yumurta ikizleri üzerinde gerçekleştirilebilir. Her iki olayda bireyler genetik açıdan **saf ırk** oldukları için genetik variyansın (s^2_g) değeri **sıfır** olacağı için gözlenen varyasyonun tamamı **çevresel** etkenler tarafından meydana getirilmiş olacaktır.

Örneğin, sadece mağaralarda yaşayan *astyanax* cinsi balığın ileri derecede homozigot olan iki ırkının çaprazlanması sonucu meydana gelen F_1 ve F_2 nesillerinde göz çapı ile ilgili variyanslar, sırasıyla, 0,057 ve 0,563 olarak hesaplanmıştır. F_1 bireyleri genetik açıdan homojen oldukları için onların göz çapı büyüklüğü ile ilgili olarak hesaplanan 0,057'lik variyans tamamen **çevresel variyanstır** (s^2_e = **0,057**). Buna karşılık F_2 nesli genetik açıdan heterojen olduğu için, onların göz çapı ile ilgili olarak hesaplanan 0,563 değeri, genetik ve çevresel variyansın toplamıdır, **yani toplam variyanstır (s^2_t = 0,563).**

$s^2_t = s^2_g + s^2_e$ olduğuna göre, genetiksel variyans (s^2_g),

$s^2 = s^2_t - s^2_e$

$= 0,563 - 0,057$

$= \mathbf{0,506}$

Böylece, *astyanax*ın göz çapı ile ilgili olarak F_2'deki genetik variyans, **0,506** olarak hesaplanır.

Bu örnekte, genotipik variyans, çevresel variyanstan daha büyüktür fakat bu, her zaman böyle olmaz. Yani bazı özelliklerde ise çevresel variyansın değeri genotipik varyasyonun değerinden daha büyük olabilir.

8.2.3. Geniş Anlamlı Kalıtsallık

Toplam varyasyonun ne kadarının genetik farklılıklar tarafından meydana getirildiği, **geniş anlamlı kalıtsallık** (H^2) terimi ile saptanır. Geniş anlamlı kalıtsallık,

$$H^2 = s^2_g / s^2_t$$ 'dir.

Yukarıdaki, *astyanax* balığının göz çapı büyüklüğü örneğine dönülecek olursa, **onun** geniş anlamlı kalıtsallığı ($\mathbf{H^2}$),

$$\mathbf{H^2 = s^2_g \ / \ s^2_e}$$

$$= 0{,}506 \ / \ 0{,}563$$

$$\mathbf{= 0{,}90} \text{ olarak hesaplanır.}$$

Bunun anlamı, populasyonda *astyanax* balıkları arasında görülen göz çapı ile ilgili varyasyonun **%90**'ının genetiksel farklılıklardan kaynaklandığıdır. Geriye kalan **0,10'**luk değer ise, söz konusu balıkta göz çapı ile ilgili varyasyonun çevresel farklılıklardan kaynaklanan kısmıdır.

Kalıtsallığın bilinmesi, bitki ve hayvan ıslahında da önemli olup saf ırklar ya da variyeteler arasında uygulanan seleksiyonun (yapay seleksiyon) sonucunu önceden tahmin etmekte yardımcı olur.

SEKİZİNCİ BÖLÜMLE İLGİLİ SORULAR VE PROBLEMLER

8.1. Aşağıdaki terimleri tanımlayınız ve eşleştirilmiş terimler arasındaki farkları belirtiniz:

a) Kantitatif ve kalitatif özellikler

b) Genetiksel ve çevresel varyasyon

c) Poligenler

d) Variyans ve standart sapma

8.2. Buğday bitkisinde tanelerin rengi poligenik üç gen çifti (R_1 R_2, R_3) tarafından kontrol edilmektedir. Bu üç gen çifti bakımından homozigot dominant olan bitkilerin taneleri kırmızı, homozigot resesif olanların taneleri ise beyaz olmaktadır. Kırmızı ve beyaz taneli iki buğday bitkisinin çaprazlanmasıyla meydana gelecek olan,

a) F_1 bitkilerinin genotipi ve fenotipi ne olur?

b) F_2 bitkilerinin fenotipleri ve ayrışım oranları ne olur?

8.3. Sorghum vulgarede d_1, d_2, d_3 ve d_4 resesif genleri bakımından homozigot olan bitkinin boyu 16 inç'tir. Bütün dominant genler bakımından homozigot olan bitkilerin boyu ise 96 inç'tir. Dominant alleller kantitatif etkiye sahiptirler.

D_1 $D_1D_2D_2D_3D_3d_4d_4$ x $d_1d_1d_2d_2d_3d_3D_4D_4$ çaprazlamasından F_1 ve F_2 nesilleri elde ediliyor. Çevresel etki dikkate alınmadığında,

a) Ebeveyn bireylerin boyları ne kadardır?

b) F_1 bitkilerinin genotipi ve boy uzunluğu nedir?

c) F_2 neslindeki bitkilerin boyları ne olacaktır ve her bir boyda kaç bitki bulunacaktır?

8.4. Bazı bitki türlerinde yapılan çalışmalar, bitkinin yapraklarındaki tüy sayısının cm^2 başına 60'tan sıfıra (0) kadar değiştiğini göstermiştir. Tüy sıklığına çevresel etkinin olmadığını ve bu özelliğin kümülatif etkiye sahip 3 gen çiftiyle kontrol edildiğini varsayarak, tamamen tüylü (60 tüy/cm^2) x tüysüz (0 tüy /cm^2) iki bitki varyetesinin çaprazlandığını düşününüz. Bu çaprazlamadan meydana gelen F_1 neslinin tüy sıklığı bakımından fenotipi 30 tüy/cm^2 olduğuna göre, F_2 neslinde;

a) cm^2'de 60 tüy

b) cm^2'de 30 tüy

c) cm^2'de 40 tüy

d) cm^2'de 0 (sıfır) tüy

olanların oranı ne olur?

8.5. On (10) farklı domates bitkisine ait meyvelerin birer tanesi tartılarak aşağıdaki değerler elde edilmiştir.

100g, 120g, 150g, 200g, 240g, 245g, 250g, 260g, 280g ve 290g.

Meyve ağırlığı kantitatif bir özellik olduğuna göre:

a) Söz konusu bitkilerin meyvelerinin ortalama ağırlığı nedir?

b) Standart sapması nedir?

8.6. İnsanlarda cilt (deri) renginin kümülatif (additif) etkiye sahip 3 gen çifti ile kontrol edildiği ve cilt renginin kalıtımında çevresel etkilerin rol almadığı kabul edilmektedir. Tam zenciler bu gen çiftleri bakımından homozigot dominant, tam beyazlar ise homozigot resesiftir.

a) İki beyazın evlenmesinden zenci çocuk meydana gelir mi?

b) İki zencinin evlenmesinden beyaz çocuk meydana gelir mi?

c) Bir beyaz ile bir mulattonun evlenmesinden meydana gelecek çocukların fenotipleri ne olur?

8.7. İki ayrı mısır varyetesi (A ve B), farklı coğrafik bölgelerde test edilmiş ve onların her birinin farklı bölgelerde daha verimli olduğu görülmüştür. Bu durumu kantitatif genetikteki hangi olay ile açıklarsınız?

8.8. Evcil domates (*lycopersicon esculentum*) ile onun yabanıl akrabası olan *lycopersicon chimielewskii* arasındaki çevresel variyans $\left(S_e^2\right)$, meyve ağırlığı açısından total fenotipik variyansın $\left(S_t^2\right)$ %13'ü, katıların çözünürlük içeriği açısından %9'u ve asidite bakımından %11'i olarak ölçülmüştür. Bu üç özelliğin her birinin geniş anlamlı kalıtılabilirlikleri nedir?

8.9. Kültüre alınmış saf ırk iki tütün varyetesi çaprazlanmış ve bu çaprazlamada bitki başına yaprak sayısındaki variyans F_1 neslinde 1, 46 ve F_2 neslinde ise 5,79 olarak bulunmuştur.

a) Genotipik ve çevresel variyans değerleri nedir?

b) Yaprak sayısındaki geniş anlamlı kalıtılabilirlik değeri kaçtır?

8.10. Saf ırk *iki drsophila* çaprazlanıyor ve F_1 populasyonu ortalama 20 abdomen kılına sahip oluyor ve bunun standart sapması da 2 oluyor. F_2 nesli de ortalama 20 abdomen kılına sahip oluyor fakat standart sapması 3 oluyor. Bu populasyonda kıl sayısının,

a) Çevresel veriyansı

b) Genetik varyansı

c) Geniş anlamlı kalıtılabilirliği nedir?

9. BÖLÜM

MUTASYONLAR

Kalıtım materyali olan genler, genellikle, DNA replikasyonu sırasında eksiksiz bir şekilde kopyalanır ve gelecek nesillere tam ve doğru bir şekilde aktarılır. Canlı organizmaların kompleks yapısı dikkate alındığında, bunun ne denli önemli olduğu kolaylıkla anlaşılır. Ancak, çeşitli nedenlerle genetik madde gerek kantitatif gerekse kalitatif olarak değişime uğratılabilir. Bir organizmanın genomunda ortaya çıkan bu nadir ve çoğunlukla da ani olan değişimler **spontan** (kendiliğinden) olabileceği gibi, bazı **mutajenik** etkenler tarafından da başlatılabilir. Hangi nedenle olursa olsun, bir organizmanın genomunda meydana gelen ve kalıtsal olan değişimler **mutasyon** olarak isimlendirilir. Mutasyonlar virüslerden bir hücreli organizmalara ve çok hücreli bitkilerden yüksek organizasyonlu hayvanlara kadar bütün canlılarda meydana gelen bir olaydır. İnsanlar ve belirli bir germ hattına sahip diğer organizmalarda, yalnızca germ (üreme) hücrlerindeki mutasyonlar kalıtsaldır **(germinal mutasyonlar)** ve gelecek nesillere aktırılıp orada etkisini gösterme potansiyeline sahiptir. Somatik hücrelerde meydana gelen mutasyonlar **(somatik mutasyonlar)** ise sadece meydana geldikleri bireyde ve orijinal mutant hücrelerden oluşmuş **hücre klonu** içerisinde etkindirler.

Mutasyonlar, organizmaların farklı çevrelere adapte olmalarında iş gören genetik variabiliteyi (genetik değişkenliği) yaratmaları nedeniyle genetik variyasyonun asıl kaynağı olup evolusyonun ham materyalidir. Mutasyonlar değişimin büyüklüğüne göre, **gen mutasyonları** ve **kromozom mutasyonları** diye iki büyük grup halinde sınıflandırılır. Sitolojik olarak gözlenemeyen

gen ya da nokta mutasyonları ayrı ayrı genlerde olur ve genellikle gen içerisindeki bir ya da daha fazla baz çiftinin değişmesi sonucu meydana gelir. Öte yandan, sitolojik olarak gözlenebilen kromozom mutasyonları genlerin, kromozomların ve hatta tüm genomun sayısında ve düzenlenmesinde bazı değişimlerin meydana gelmesine sebep olan büyük **aberrasyonları** kapsar. Kromozom mutasyonları, **kromozom sayısı mutasyonları** ve **kromozom yapısı mutasyonları** olmak üzere iki alt gruba ayrılarak incelenir.

9.1. Gen Mutasyonları

Gen mutasyonu bir genin nükleotid sekansındaki (dizilişindeki) herhangi bir değişim olup belirli bir lokasyonda normal nükleotid çiftinin yerine, yanlışlıkla yeni bir nükleotid çiftinin geçmesi (**yer değiştirmesi**) sonucu meydana gelir. Örneğin, belirli bir lokasyonda **A - T** nükleotid çifti G - C nükleotid çiftiyle yer değiştirebileceği gibi, T - A ya da C - G nükleotid çiftiyle de yer değiştirebilir. Nükleotid dizilişindeki değişim bir nükleotid çiftinin genden çıkması (**delesyon**) veya genin yapısına sonradan (fazladan) girmesiyle de (**insersiyon**) gerçekleşir. Bir genin binlerce nükleotid çiftinden meydana gelmiş olması nedeniyle, tek bir gende yukarıdaki değişim mekanizmalarının herhangi biri veya hepsinin işlemesi sonucunda çok sayıda mutasyonun meydana gelmesi mümkündür. Bütün bunlar, normal allelinkinden farklı nükleotid sekansına sahip çok sayıda mutant allel meydana getirecekleri için sentezlenecek polipeptid zincirlerinin amino asit dizilişleride farklı olacaktır.

Bir genin birçok allellik formunun mutasyon sonucu meydana gelmiş olması nedeniyle, esas gen, standart ya da referans alleli temsil eder. En yaygın şekilde kulalnılan standart allel **yabanıl tip allel** olup üzerine **+** işareti konularak gösterilir (a^+ gibi). Çoğunlukla yabanıl tip allel, doğal populasyonlarda en sık bulunan gen formudur. Örneğin, treonin amino asidini sentezleme yeteneği (Thr^+), doğada *E. coli* hücreleri arasında yaygın bir durumdur; bu özellik yabanıl tip olarak bilinir ve $\mathbf{thr^+}$ allelinin ifadesinin bir sonucudur. Treonin amino asidini sentezleyememe durumu (Thr^-), alternatif allel olan **thr^-–'**nin ifadesidir. Pratikte, yabanıl – tip durumu meydana getirmeyen bir genin bütün formları **mutant** olarak isimlendirilir. Referans olarak yabanıl tipin kullanılmasıyla, bu standarttan uzaklaşan herhangi bir değişim (örneğin, $thr^+ \rightarrow thr^-$) **ileri mutasyon**, bu standarda doğru olan herhangi bir değişim de (örneğin, $thr^- \rightarrow thr^+$) **geri mutasyon** olarak isimlendirilir.

Geri mutasyonların oluşu, mutasyonun reversible (tersinir) bir olay olduğunu; yani, mutant bir allelin ikinci bir mutasyona uğramak suretiyle orijinal formuna geri dönmesini ifade eder. Öte yandan, **supresyon** olarak ifade edilen farklı bir olay, geri mutasyonun fenotipik sonuçlarını taklit eder. Supresyon, DNA'da farklı bir yerde meydana gelen ikinci bir mutasyonun, bir yolunu bulup birincinin etkilerini telafi ettiği zaman gerçekleşir. Bu sırada,

yabanıl tip genotip onarılır fakat mutant durum fenotipte hâlâ durmaktadır. Supresyon ve geri mutasyon aynı yabanıl tip fenotipi meydana getirmeleri nedeniyle, onların arasındaki fark ancak genetiksel veya biyokimyasal analizlerle ortaya konabilir.

9.1.1. Gen Mutasyonlarının Sınıflandırılması

Bir organizmanın genlerinde meydana gelen kalıtsal değişimleri ifade eden gen mutasyonları, organizmanın fenotipinde düzenli bir şekilde ayırt edilebilecek değişikliklere/ farklılıklara sebep olur. Mutasyonların fenotip üzerindeki etkileri, keşfedilmesi/ fark edilmesi dahi zor olan küçük değişimlerden organizmanın kendi çevresindeki yaşamını sürdürmesiyle ilgili uyumunu/ adaptasyonunu bozacak kadar büyük anormalliklere de yol açabilir. Mutasyonlar ile bazı morfolojik değişimler arasında ilişki kurmak mümkündür. *Drosophila*daki küçük (vestigial) kanat formu ile bezelyelerde buruşuk tohum şekli bunun iki klasik örneğidir. Bununla beraber bazı mutasyon tipleri ancak genetikçiler tarafından farklı teknikler (biyokimyasal teknikler gibi) kullanılmak suretiyle çalışılabilmektedir.

Aşağıda, çok sayıdaki mutasyon tipinden dört tanesi ele alınacaktır. Bunlar **letal mutasyonlar**, **koşullu mutasyonlar, besinsel** (biyokimyasal) **mutasyonlar** ve **direnç mutasyonları**dır.

9.1.1.1. Letal Mutasyonlar

Letal mutasyonlar hayatta kalma ve üreme için gerekli olan genleri inaktive eden mutasyonlardır. Bu tür mutasyonlar, bakteriyofajlarda enfeksiyonun gerçekleşmemesine sebep olur ve plak oluşturma yeteneğinin kaybedilmesiyle ölçülür; buna karşılık bakterilerde etkilenmiş hücreler bölünme ve koloni meydana getirme yeteneklerini kaybederler. Kompleks yaşam siklusuna sahip olan yüksek organizasyonlu canlılarda, **letal mutasyonlar**, kendilerini, erken ölüm ya da organizmanın hayat siklusunun bazı kritik evrelerini tamamlama yeteneklerini kaybetmesiyle belli ederler. Letal mutasyonlar dominant ya da resesif olabilirler ve letal (öldürücü) etki zigotun ilk bölünmesinden başlayıp ergin yapının oluşumundan sonraki herhangi bir zamanda, yani gelişimin herhangi bir basamağında ortaya çıkabilir.

İnsanlarda çok iyi bilinen genetik hastalıkların bazılarına **letal etkiye** sahip **mutant genler** sebep olur; sözkonusu bu genler etkilerini doğumdan sonraki bir evrede gösterirler. Örneğin, tedavisi mümkün olmayan ve öldürücü bir genetiksel hastalık olan **Tay – Sachs** hastalığı, Tay Sachs alleli bakımından homozigot olan bebekleri etkiler. Her ne kadar bu bebekler doğduklarında normal iseler de onlar daha sonra hızla ilerleyen bir nörolojik (sinirsel) bozulmaya maruz kalır ve bu durum zekâ geriliğine, körlüğe, felce ve nihayet 3

ya da 4 yaşında ölüme sebep olur. Bu septomlar (belirtiler) **heksaminidaz A enzimin**'deki bir bozukluk tarafından ortaya çıkarılır. Bu enzim, normal olarak GM_2 olarak bilinen gangliozit lipidini parçalamaktadır. Sözkonusu enzimin yokluğunda, özellikle beyin dokusunda GM_2 gangliozit birikimi olur ve sonuçta merkezi sinir sisteminde bozulma meydana gelir.

Tay – Sachs hastalığı, Doğu Avrupa orijinli Musevi toplumlarında (Polonya, Rus ve Alman Yahudilerinde) çok yaygın bir şekilde görülür. Bu toplumların soyundan gelen insanların 1/40'nın mutant geni heterozigot durumda taşıdıkları hesaplanmıştır. Bu hastalığın resesif ve üreme yaşından önce öldürücü olması nedeniyle, etkilenmiş çocuklar, genellikle heterozigot kişiler arasındaki evlenmeler sonucunda meydana gelirler.

Örnek Problem 9-1: Tavuklarda **kriperlik** olarak bilinen durum, **letal mutant c** geninin heterozigot olarak bulunduğu bireylerde ortaya çıkar. Heterozigot **Cc** civcivleri kısa ve çarpık bacaklara sahip oldukları için boyları bodur (kısa) görünümlüdür. Homozigot resesif **cc** civcivleri, embriyonik gelişimin yaklaşık dördüncü günü ölürler. Homozigot **CC** civcivleri ise normaldir.

Kriper iki hayvanın çaprazlanmasından meydana gelecek canlı yavrular arasında, hangi fenotipler ve hangi oranlarda beklenir?

Çözüm 9-1: Kriper hayvanlar heterozigot olduklarına göre, onların genotipleri yazılıp verecekleri gametleri, birbirleriyle rastgele kombine ederek sorunun cevabı bulunur.

♀ Cc x C′c

1/2C, 1/2c ; 1/2C′, 1/2c

$$\underbrace{\frac{1}{4}C'C'}_{\frac{1}{4}\text{ Normal}} : \underbrace{\frac{1}{4}C'c : \frac{1}{4}C'c}_{\frac{2}{4}\text{ Kriper}} : \underbrace{\frac{1}{4}cc}_{\frac{1}{4}\text{ Ölü}}$$

Görüldüğü gibi canlı civcivler arasında $\frac{1}{3}$ Normal (CC) ve $\frac{2}{3}$ Kriper (Cc) yavru oluşmaktadır. Bu 1:2 fenotipik oranı, aslında 1 : 2 : 1 fenotipik oranın modifiye olmuş şeklidir.

9.1.1.2. Koşullu Mutasyonlar

Koşullu mutasyonlar, bazı sınırlayıcı koşullar altında mutant fenotipleri meydana getirirler fakat sınırlayıcı olmayan koşullar altında etkili değillerdir; yani yabanıl – tip fenotip meydana getirirler.

En çok çalışılan koşullu mutasyonlardan biri **temperatüre duyarlı (ts) mutasyonlar**dır. Örneğin, bir **ts** *E. coli* mutantı, 30°C'de bölünürken 40°C'de bölünmez. Buna karşılık, yabanıl tip *E.coli* hücreleri her iki temperatürde de gelişir. Bu örnekte, 40°C, koşullu letal etki için sınırlayıcı temperatürken, 30°C sınırlayıcı olmayan temperatürdür. Sıcaklığa duyarlı ırklardan başka, soğuğa duyarlı ırklar da bilinmektedir; bu tür ırklar gelişme için, yabanıl tiplere göre daha yüksek bir minimum temperatüre gereksinim duyarlar. Sıcaklığa ya da soğuğa duyarlılık artışı, moleküler konformasyonun muhafaza edilmesinde önemli olan proteinler açısından anlamlıdır. Yabanıl tip forma göre daha az termal stabiliteye sahip mutant protein denatürasyona uğrar ve sınırlayıcı temperatürde biyolojik aktivitesini kaybeder.

Koşullu mutasyonlar, genetik araştırmalar için önemlidir.

9.1.1.3. Besinsel (Biyokimyasal) Mutasyonlar

Besinsel mutasyonlar, bir hücrenin normal anabolik (biyosentetik) ya da katabolik (parçalanmaya yönelik) kapasitesini değiştirir. Bu çeşit mutasyonlar, çoğunlukla mikroorganizmaları beslenme gereksinimleri bakımından değişime uğratırlar. *E. coli* gibi yabanıl tip mikroorganizmalar **prototrof**turlar; yani onlar metabolizmaları ve gelişimleri için gerek duydukları bütün organik maddelerin hepsinin sentezini, birkaç inorganik tuzdan ve glikoz gibi karbon kaynağından gerçekleştirme yeteneğine sahiptirler. Beslenme bakımından kendi kendilerine yeterli olan prototrafik hücreler, minimal bir besiyerinde kolaylıkla gelişebilirler. Buna karşılık, **auxotraflar** olarak isimlendirilen biyosentetik mutantlar, bir anabolik yetersizliğe sahip olup belirli bir amino asit çeşidini sentezleyemeyecek durumdadırlar. Dolayısıyla, auxotrofik hücreler, beslenme yönünden sentezleyemedikleri bileşiği hazır olarak içeren besiyerine bağımlıdırlar; yani minimal besiyerinde gelişemezler. Auxotrofik mutantlar, biyosentezle ilgili çeşitli kimyasal reaksiyonların ortaya çıkarılmasına yönelik çalışmaların yapıldığı **biyokimyasal genetik**te yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Besinsel mutasyonlar, katabolik fonksiyonların kaybına da yol açmaktadırlar. Örneğin, yabanıl tip *E. coli* hücreleri; laktoz, galaktoz ve arabinoz gibi bazı şeker çeşitlerini, kullanabildikleri glikoza dönüştürebilirler. Buna karşılık, dönüşümü gerçekleştirme kapasitelerini kaybetmiş olan besinsel mutantlar, gli-

kozun dışında herhangi bir şekeri karbon kaynağı olarak kullanamazlar; dolayısıyla gelişebilmeleri için besiyerlerine mutlaka glikoz konulmalıdır.

Besinsel mutasyonlar, koşullu mutasyonların özel bir grubu olarak da dikkate alınabilir. Bu durumda, minimal besiyerinde gelişme için gerekli olan bir maddenin bulunmaması, sınırlayıcı koşulu oluşturur.

9.1.1.4. Direnç Mutasyonları

Direnç mutasyonları, metabolik inhibitör gibi bir ilaca ya da virüs gibi bir patojene karşı direnci ifade eder. Tıpta yoğun bir şekilde kullanılan ve antimikrobiyal ajanlar olan antibiyotikler, mikroorganizmalar tarafından meydana getirilir. Bu maddeler diğer mikroorganizmaların gelişmesini inhibe eder. En iyi bilinen bazı antibiyotikler ve onların etki mekanizmaları **Tablo 9-1**'de verilmiştir.

Tablo 9 – 1: *Bazı antibiyotikler ve onların etki mekanizmaları*

Antibiyodik	**Elde edildiği mikrobiyal kaynak**	**Etki şekli**
Ampisilin	*Pencillium sp.*	Hücre çeperinin sentezini inhibe eder.
Basitrasin	*Bacillus sabtilis*	Hücre çeperinin sentezini inhibe eder.
Kloromfenikol	*Steroptamyces venezuelae*	Protein sentezini bloke der.
Eritromisin	*Stroptomyces erytchreus*	Protein sentezini bloke eder.
Gentamisin	*Mikromonospora purpurea*	RNA sentezini bloke eder.
Novobiosin	*Streptomyces niveus*	DNA sentezini inhibe eder.
Penisilin G	*Penicillium chrysogenum*	Hücre çeperi sentezini inhibe eder.
Polimiksin B	*Bacillus polymyxa*	Hücre membranını hasara uğratır.
Ritamisin B	*Streptomyces mediteranei*	RNA sentezini bloke eder.
Streptomisin	*Streptomyces griseus*	Anormal protein sentezine sebep olur.
Tetrasiklin	*Streptomyces auresfaciens*	Protein sentezini bloke eder.

Antibiyotikler bulaşıcı hastalıkların tedavisinde ilk kullanıldıkları zaman, bakteriyel direncin gelişimi çok azdı. Ancak, antibiyotiklerin çok yoğun bir şekilde ve gelişigüzel kullanılmasıyla, bu ilaçlara karşı direncin oluşması bir problem haline gelmiş ve sonunda dirençli ırkların ortaya çıkmasına yol açmıştır.

Başlangıçta, ilaca dirençli mutant ırklar çok azdı fakat ortamda antibiyotik bulunduğunda, o, duyarlı hücrelerin gelişimini seçici olarak engellemiş ve eninde sonunda dirençli hücreler populasyonda dominant hale gelmişlerdir.

Bir ilaca karşı direnç kazanma, bir mutasyon aracılığıyla ya da **R plazmidinin** kazanılmasıyla gerçekleşir. Belirli bazı ırklarda, ilaca karşı dirençlilik inaktive edici bir enzimin (örneğin, ampisiline dirençli bakterilerde β laktamaz enzimi gibi) varlığına bağlıdır; bu tür enzimler antibiyotiğin aktivitesini bozmaktadır. Diğer bazı ırklarda ise, direnç antibiyotiğe karşı geçirgenliğin azalması sonucu ya da hedef yerin ilacın etkisine karşı duyarlığının azalmasıyla meydana gelir.

İlaçların etkisinden koruma sağlayan mutasyonlardan başka, diğer bir grup direnç mutasyonu, patojenlere karşı duyarlılığı azaltır. Örneğin, bakteriler belirli bakteriofajlara karşı, fajın bağlanma yerinin mutasyonel olarak değiştirilmesiyle dirençli duruma geçebilirler. Böylece, fajın bakterinin hücre duvarına bağlanması engellenir ya da direnç, hücre içerisine giren faj genetik materyalini parçalayan bir enzim ortaya çıkması sonucu meydana gelir. Konukçunun direncinin artışı, patojenin virülensinin artışını teşvik eder. Yani, patojene karşı genetik direncin değişimi, patojenin konukçusunu enfekte etme yeteneğindeki mukavemet etme değişimi ile birlikte görülür. Örneğin, bakterideki fajın bağlanma yerini değiştiren mutasyon etkisi, genellikle fajda meydana gelen mutasyonlarla dengelenir.

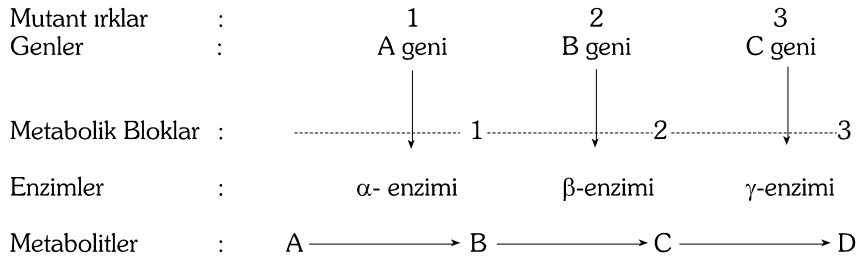
9.1.2. Mutasyonlar ve Metabolik Bloklar

Yukarıda tanımlanan mutasyonların pek çoğu, hücre içerisindeki normal metabolik yolları bloke ederek bir mutant fenotipi meydana getirirler.

Beadle ve Tatum'un 1940'lı yıllarda, ekmek küfü olarak da bilinen *neurospora crassa* ile yaptıkları çalışmalarda, gen mutasyonu ile belirli bir enzimatik fonksiyonun kaybolması arasında bire bir karşılıklı ilişkinin olduğu ortaya konmuştur. Onlar, bu tür bulgulara dayanarak **bir gen – bir enzim hipotezini** geliştirmişlerdir. Bu hipoteze göre, her gen bir çeşit enzimin sentezini kontrol etmektedir. Daha sonraları bu hipotez, bir gen – bir polipeptid şeklinde de ifade edilmiştir. Bu ifade, genlerin fonksiyonunun bir polipeptidin sentezini şifrelemek olduğunu belirtir. Polipeptitler tek başlarına veya bir araya gelerek fonksiyonel bir proteini meydana getirirler.

9.1.2.1. Gen – Enzim ve Gen – Protein İlişkisi

Bir gen – bir enzim ve bir gen – bir protein kavramı, mikroorganizmaların metabolizmalarının, çeşitli biyosentetik yollarının açıklanmasında çok önemli bir değere sahiptir. Bu çeşit araştırmalara temel oluşturan görüşler **Şekil 9-1**'de hipotetik olarak özetlenmiştir.



Şekil 9 - 1: *Bir gen – bir enzim kavramı ve onun üç basamaklı biyosentetik yolla ilişkisi.*

Şekil 9–1'den görüldüğü gibi;

a) Metabolizma, her basamağı spesifik bir enzim tarafından kataliz edilen bir dizi kimyasal reaksiyon aracılığıyla yürütülmektedir.

b) Metabolik yolda görev yapan enzimlerin her biri farklı genler tarafından kontrol edilmektedir.

c) Eğer bir enzmin fonksiyonu bir mutasyon tarafından ortadan kaldırılırsa, başka bir şekilde kataliz edilen reaksiyon bloke edilir ve reaksiyon için kullanılan substrat artık kullanılmaz.

Böylece, metabolik yolu etkileyen genetik bozukluklar **metabolik bloklar** diye ifade edilir. Metabolik yolun bir basamağının bloke edilmesi, bir sonraki ürünü meydana getirecek olan basamağı etkiler. Buna karşılık, metabolik yolun diğer basamaklarını kataliz eden enzimler, normal miktarlarda bulunurlar. Metabolik blokajın, doğrudan doğruya gözlenebilen iki sonucu vardır. Bunlardan biri, bloke edilen basamaktan önce oluşturulmuş öncül substansların birikmesi ve diğeri de, metabolik yolun son ürününün meydana getirilememesidir.

Örnek Problem 9-2: *Neurospora*nın auxotrofik üç mutant ırkı (1,2,3 nolu ırklar), F, G, H ve İ basamaklarını içeren aynı metabolik yolun farklı basamaklarında bloke edilmektedir. Bu substansların her biri, üç mutant ırkın ge-

lişimini destekleme yetenekleri bakımından test edilmiş ve aşağıdaki sonuçlar alınmıştır:

Mutant ırk	Minimal besiyeri + F	G	H	I	Substanslarında gelişme
1	+	-	-	+	
2	+	-	+	+	
3	-	-	-	+	

Bu sonuçlara göre, metabolik yolu oluşturan bileşiklerin sırasını bulunuz ve her bir mutant ırkta metabolik yolun bloke edildiği basamağı saptayınız.

Çözüm 9-2: Metabolik yolun son ürünü, bütün mutantların gelişmesini destekleyen substanstlardır; dolayısıyla **I** bileşiği son (bu problemde dördüncü) üründür. **F** bileşiği, ikinci en fazla sayıda mutantın gelişmesini destekleyen bileşiktir ve bu nedenle metabolik yolda üçüncü sıradadır. **H** bileşiği yalnızca bir mutantın gelişimini desteklerken, **G** bileşiği hiçbir mutantın gelişimini desteklememektedir. Tüm bu nedenlerle, söz konusu substansların metabolik yoldaki sırası, G → H → F → I şeklindedir.

1 nolu mutant **F** ve **I** bileşiklerine tepki verirken, **G** ve **H** bileşiklerini kullanmamaktadır; dolayısıyla o, ikinci basamakta (H ile F arasında) bloke edilmelidir. 2 nolu mutant **G** bileşiği hariç diğerlerinin hepsine tepki vermektedir; böylece **G** bileşiğini kullanamaz ve ilk basamakta (G ile H arasında) bloke olmalıdır. 3 nolu mutant ise yalnızca **I** bileşiğine tepki vermektedir; dolayısıyla o, üçüncü basamakta bloke olmalıdır.

9.1.2.2. Kalıtsal Hastalıkların Metabolik Temeli

Genlerle biyokimyasal reaksiyonlar arasındaki ilişkinin, metabolik hastalıkların teşhisi ve tedavisi gibi uygulama alanlarında büyük önemi vardır. Günümüzde insanlardaki birçok biyokimyasal hastalığın, fonksiyonel olmayan bir enzim sentezine ya da bir metabolik bloka yol açan tek bir gen mutasyonu sonucunda meydana geldiği bilinmektedir.

Fenilketonüri (PKU) karaciğer enzimlerinden fenilalanin hidroksilazın sentezlenmemesi sonucunda ortaya çıkan bir metabolizma hastalığıdır; enzimin sentezlenmemesi, fenilalaninin tirozine çevrilmesini gerçekleştirecek olan reaksiyonun bloke edilmesine sebep olmaktadır. Fenilalanin ve özellikle onun türevlerinden olan fenilpirüvik asidin birikimi belirli bir düzeye ulaştığı za-

man, merkezi sinir sistemi üzerine toksik etki yapar ve doğumdan sonraki ilk birkaç ay içerisinde dönüşü olmayan beyin hasarına neden olur. Öte yandan, metabolik blokaj sonucu ortaya çıkan **albinizm** (melanin pigmentinin üretilmesinin başarılamaması), metabolik yolun son ürününün yokluğu sonucunda meydana gelir.

Bu iki örnekte olduğu gibi, metabolik hastalıkların pek çoğu ya bir substansın birikimi ya da bir substansın yokluğu sonucunda ortaya çıkar. Bu faktörlerden sadece bir tanesinden etkilenmiş bireyler, diğer faktörün etkilerini de gösterebilirler. Örneğin, fenelketonurialı kişilerin, melanin düzeylerinin düşük olması nedeniyle, çoğunlukla saçları sarı, gözleri mavi ve cilt renkleri açıktır. Enzim bozukluğu sonucu meydana gelen bazı metabolik hastalıklar **Tablo 9-2**'de görülmektedir.

Birçok metabolik hastalıkta, diyet uygulaması ya da ilaç tedavisi, hastalığın bazı semptomlarını (belirtilerini) hafifletmektedir. Örneğin, eğer PKU doğumdan kısa bir süre sonra teşhis edilirse, etkilenmiş bebekler minimum miktarda fenilalanin içeren kontrollü bir diyete tabi tutulurlar. Yaşamlarının ilk aylarında diyet uygulanan bebekler, beyinde ciddi bir hasar olmaksızın altı yaşına kadar yaşatılabilirler. Bununla beraber, pek çok olayda, hastalar diyetlerini daha uzun süre devam ettirmeleri konusunda teşvik edilmişlerdir.

9.1.3. Mutasyonlar ve Protein Yapısı

Tek gen mutasyonları, amino asit sekansını değiştirmek suretiyle polipeptit zincirinin yapısının değişimine sebep olurlar. Mutasyonların protein yapısını nasıl etkilediği, en açık şekilde, primer yapısı bilinen hemoglobin üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Araştırmacılar, insan populasyonunda hemoglobinin doğal olarak meydana gelmiş 300'den fazla mutant formunun olduğunu keşfetmişlerdir. Bu hemoglobin varyasyonlarının büyük bir çoğunluğu, proteini şifreleyen genlerdeki tek bir baz çiftinin değişimi sonucunda meydana gelmiştir.

Normal bir erişkinin hemoglobini (HbA), iki α ve iki de β zincirinden meydana gelmiş bir tetramerdir. α ve β - zincirleri, farklı genler tarafından şifrelenir; böylece tek bir gen mutasyonu zincirlerden birini veya diğerini etkiler fakat ikisini birden etkilemez. Bu genlerden birindeki bir mutasyon, protein molekülündeki bir amino asidin yerine başka bir amino asidin geçmesine sebep olur.

Tablo 9 – 2: *Enzim defektine bağlı olarak meydana gelen bazı metabolik hastalıklar.*

Hastalık (ve genetik temeli)	**Kısa tanımı**	**Olası en erken teşhisi**	**Tedavisi**
Favizm (G6P eksikliği (X'e bağlı resesif)	Glikoz – 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, bakla ve bazı ilaçlarla karşılaşınca şiddetli anemi	Doğum öncesi, amniyosentezle.	Bakla ve bazı ilaçlardan sakınarak.
Galaktozemi (Otozomal resesif)	Galaktozu parçalayan enzimin eksikliği; aşırı galaktoz, karaciğerde büyüme, göz defektleri, mental bozukluk, erken ölüm.	Doğum öncesi, amniyosentez.	Galaktoz içermeyen diyet.
Hurler Sendromu (Otozomal resesif)	Bağ dokudaki kompleks mukopolisahkoritleri parçalayan bir enzimin eksikliği, bükülmez eklem, büyümenin gecikmesi, çocuk yaşta ölüm.	Doğum öncesi, amniyosentez.	-
Lesch – Nyhan Sendromu (X'e bağlı resesif)	Pürin metabolizması için gerekli bir enzimin eksikliği; mental gerilik, yüksek ürik asit düzeyi, kas spazmları, kötürümlük.	Doğum öncesi, amniyosentez.	Ürik asit için ilaç.
Fenilketonüri (Otozmal resesif)	Fenilalanini tirozine dönüştüren enzimin eksikliği, kanda aşırı miktarda fernilalanın birikimi şiddetli mental gerilik.	Yenidoğanlarda kan örneklerinin taranmasıyla	Fenilalanin bakımından düşük diyet.
Tay – Sachs hastalığı (Otozomal resesif)	Gangliosit lipitlerini parçalayan enzimin eksikliği; erken ölüm.	Doğum öncesi, amniyosentez.	

Hemoglobin molekülünde, amino asitlerin birbirinin yerine geçmesi, proteinin özelliklerinde önemli değişikliklere yol açar. Bu değişikliklerden en belirgin olanı, proteinin elektriksel yükünün değişmesidir. Örneğin, hemoglobinin β - zincirinin 6. pozisyonundaki glutamik amino asidin yerine valin amino asidinin geçmesiyle orak – hücre hemoglobini (HbS) meydana gelir ki onun elektriksel yükü HbA'ya göre iki kez daha negatiftir. Bu gibi elektriksel yükle-

rin değişimi, farklı hemoglobin formlarının elektroforetik tekniklerle teşhis edilmesine olanak sağlamaktadır.

Gen mutasyonu sonucu, proteinin konformasyonu ve oksijene ilgisinde de değişiklik meydana gelir. Mutant hemoglobin için homozigot olan bireylerde ciddi klinik vakalar ortaya çıkar. Örneğin, orak – hücre anemisi, resesif bir hemolitik hastalık olup anemi (kansızlık), sarılık ve şiddetli ağrı olgularıyla karakterize edilir. Orak hücre geni için homozigot olan kişiler, yalnızca HbS hemoglobinini meydan getirirler. Bu, normal hemoglobinden (HbA) farklı olarak polimerize olma eğilimi gösterir. Orak – hücre anemisinin bazı septomları güçsüzlük ve halsizlik, mental fonksiyonların bozulması, fiziksel gelişimin zayıf olması, felç, romatizma, zatüre, karın ağrıları, böbrek ve kalp yetmezlikleridir. Birbiriyle ilişkisiz gibi görülen bütün bu olaylar, bir gendeki değişimin birden fazla özelliği etkileyebildiğini **(pleiotropi)** göstermektedir.

9.1.4. Mutasyon Hızı

Mutasyonlar az rastlanılır olaylardır. Belirli bir lokusta mutasyona yeni uğramış alleller, teorik olarak, çok sayıdaki hücre ya da virüsün yalnızca birkaçında görülür. Bununla beraber, gen mutasyonları, tekrarlanan olaylardır; aynı cins mutasyon büyük bir canlı grubu içerisinde tekrar tekrar gerçekleşebilir. Bu nedenle, zaman içerisinde populasyonun genetik yapısında değişikliklere sebep olurlar. Mutasyonun tekrar tekrar meydana gelmesi nedeniyle, herhangi bir genin mutasyona maruz kalma olasılığı, genellikle **mutasyon hızı** olarak ifade edilir.

Mutasyonun hangi sıklıkta gerçekleştiğini ifade etmek için iki genel yöntem vardır.

Bunlardan birincisinde, aktif olarak replike olan hücre (ya da virüs) populasyonları için mutasyon hızı, her hücre bölünmesi (veya virüs duplikasyonu) başına düşen mutasyon olasılığı olarak ifade edilir. Sürekli olarak bölünen hücre populasyonları için mutasyon hızı μ,

$\mu = \frac{\mathbf{m}}{\mathbf{d}}$ (1) formülü ile gösterilir. Bu formülde **m**, mutasyonların ortalama sayısını, **d** ise hücre bölünmesi sayısını temsil etmektedir.

Her ne kadar hücre bölünmesinin sayısı (d) doğrudan doğruya ölçülemezse de, kültür periyodu süresince gözlenen hücre sayısındaki artıştan hesaplanabilir. Başlangıçtaki hücre sayısı $\mathbf{N_0}$ ve bütün bölünmelerden sonraki hücre sayısı **N** ile gösterilirse, o zaman hücre bölünmesi sayısı $\mathbf{d = N - N_0}$ olur. Örneğin, başlangıçtaki hücre sayısı 10^4 ve son hücre sayısı 10^8 olan bir hücre kültürünün gelişimi sırasında ortalama olarak 2 mutasyon meydana geliyor-

sa, toplam olarak $10^8 - 10^4 \cong 10^4$ hücre fakat 10^8 hücre bölünmesi var demektir. Dolayısıyla, bu kültürdeki mutasyon hızı, $\mu = \frac{m}{d} = \frac{2}{10^8} = 2x10^{-8}$/ hücre bölünmesi sayısı olarak hesaplanır.

İkinci yöntemde, çok hücreli organizmalar için mutasyon hızı, **mutant frekansı** şeklinde ifade edilir. Mutant frekansı, özel bir hücre populasyonunda mutant hücrelerinin sayısının total hücre sayısına oranıdır. Hücre populasyonu, teorik olarak birçok hücre tipinden meydana gelmiş olabilir. Bu nedenle, eşeysel olarak çoğalan canlılarda mutant frekansları, genellikle her eşeysel generasyonda meydana getirilen gametler arasındaki mutantların oranını gösterir. Çok hücreli ve eşeysel olarak çoğalan organizmalarda mutasyon hızı, her eşeysel generasyonda gamet başına düşen mutasyon olasılığı olarak ifade edilir. Örneğin, normal (resesif) ebeveynler tarafından meydana getirilmiş her 50.000 yavrudan biri dominant mutant özellikli olarak doğmuşsa; 50.000 diploid organizmanın oluşumu için 100.000 gamet kullanılacağına göre ve mutasyonun muhtemelen bu gametlerden yalnızca bir tanesinde ortaya çıkmış olması nedeniyle, her generasyonda, gamet başına mutant gen frekansı,

$\frac{1}{100,000} = 10^{-5}$ olacaktır.

9.1.5. Mutasyon Metodolojisi

Mutasyonun çok düşük düzeylerde meydana gelmesi ve önceden tahmin edilememesi, mutant ırkların araştırılması ve sayımında önemli güçlükler yaratmaktadır; benzeri güçlükler, mutant ırkların önceden dominant olan yabanıl tip populasyonlardan izole edilmesinde de yaşanmaktadır.

Burada, bu güçlüklerin üstesinden gelebilmek için genetikçilerin yıllarca süren çalışmaları sonucu geliştirilen çeşitli tekniklerden bazıları incelenecektir.

9.1.5.1. Mutant Irkların İzolasyonu

Mutasyon, populasyon düzeyinde olan bir olaydır. Populasyon ise milyonlarca hücre ya da virüs partikülünden meydana gelmiş olabilir ve onun yalnızca küçük bir kısmı belirli bir gen bakımından mutanttır. Mutasyonun çok düşük düzeylerde meydana gelmesi nedeniyle, hücre kültürlerini ya da virüsleri ilgilendiren çoğu izolasyon işlemlerinde ilk basamak, populasyonu bazı mutajenik ajanlara maruz bırakmak suretiyle mutant sayısını artırmaktır.

Bakteriyel mutantları elde etmek için en yaygın şekilde kullanılan kimyasal mutajen **nitrosoguanidin**dir. Bir kültürün bu mutajen madde ile muamele edilmesi, % 30'luk yaşamaya olanak veren koşullar altında, populasyonda mutant hücrelerinin oranını 100.000 kat artırabilir.

Diğer bütün mutajenlerde olduğu gibi, nitrozoguanidin de, etkilediği genlere özgü değildir. Dolayısıyla, başlangıç mutagenezisi spesifik bir **zenginleştirme işlemi** ile izlenebilir ve bu sayede arzu edilen mutant ırkların oranı diğer ırkların oranına göre tercihli olarak artırılabilir. Zenginleştirme işlemi iki şekilde yapılabilir. **Direkt seleksiyon** olarak isimlendirilen en basit zenginleştirme işleminde, virüs ve ilaca dirençli büyümenin tercih edilmesi söz konusudur. Örneğin, faja dirençli bakteri hücreleri, yabanıl tip fenotipi gösteren faja duyarlı bütün hücreleri öldürmek için yüksek yoğunluktaki faj partikülleri ile mutajenize kültürün basitçe muamele edilmesiyle elde edilir. Benzer şekilde, hücre populasyonunun, antibiyotik içeren besiyeri üzerine kaplanmasıyla, antibiyotiğe dirençli klonlar izole edilebilir; böylece koloni içerisinde sadece dirençli hücreler gelişebilir.

Diğer bir zenginleştirme işlemi, mutant olmayan hücreleri öldürdüğü için, **counter (zıt) seleksiyon** anlamına gelen yöntemdir. Bu yöntem çoğunlukla auxotrafların izolasyonu için kullanlır. Auxotrofik hücrelerin belirli besiyerlerinde gelişememesi nedeniyle, bu çeşit besiyerlerinde auxotrofların zenginleştirilmesi yalnızca, bu besiyerinde gelişebilen yabanıl tip ırkın öldürülmesiyle başarılır.

Örneğin, penisilin zenginleştirilmesi bu çeşit bir seleksiyon yöntemi olup auxotraf bakterilerin izolasyonunda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntem, mutajenize kültürden alınan hücrelerin penisilin antibiyotiğini içeren minimal besiyerine konulmalarını kapsar. Penisilin, bakterilerin hücre çeperinde bulunan peptidoglikan tabakasının sentezini engelleyerek bakterinin bu antibiyotiğe duyarlı hale gelmesini sağlar. Böylece, penisilinin varlığında gelişen prototrofik hücreler osmotik kopmaya ve lizize duyarlı duruma gelmiş olur; fakat gelişemeyen auxtroflar yaşamaya devam eder, çünkü antibiyotik daha önceden gelişmiş olan peptidoglikanı etkilemez. Daha sonra, filtrasyon, santrifüjleme ve yıkamayla auxotrofik hücreler antibiyotikten uzaklaştırılır ve penisilin içermeyen agarlı besiyerine transfer edilirler. Onlar, bu yeni besiyerinde bölünür ve koloni oluştururlar.

Zenginleştirme bir kez gerçekleştirildikten sonra, mutant izolasyonundaki ikinci basamak, spesifik mutant tipleri teşhis etmek ve onları diğer mutantlardan ve yabanıl tip ırklardan ayırmak üzere farklı bir tarama işleminin uygulanmasıdır. Bunun için, farklı ve selektif besiyerleri kullanılır. Örneğin, galaktoz şekerini metabolize edemeyen mutant *E. coli* ırkı (Gal^- mutant) teşhis edilmek isteniyorsa, bakterilerin galaktoz içeren bir nutrient agar besiyerine

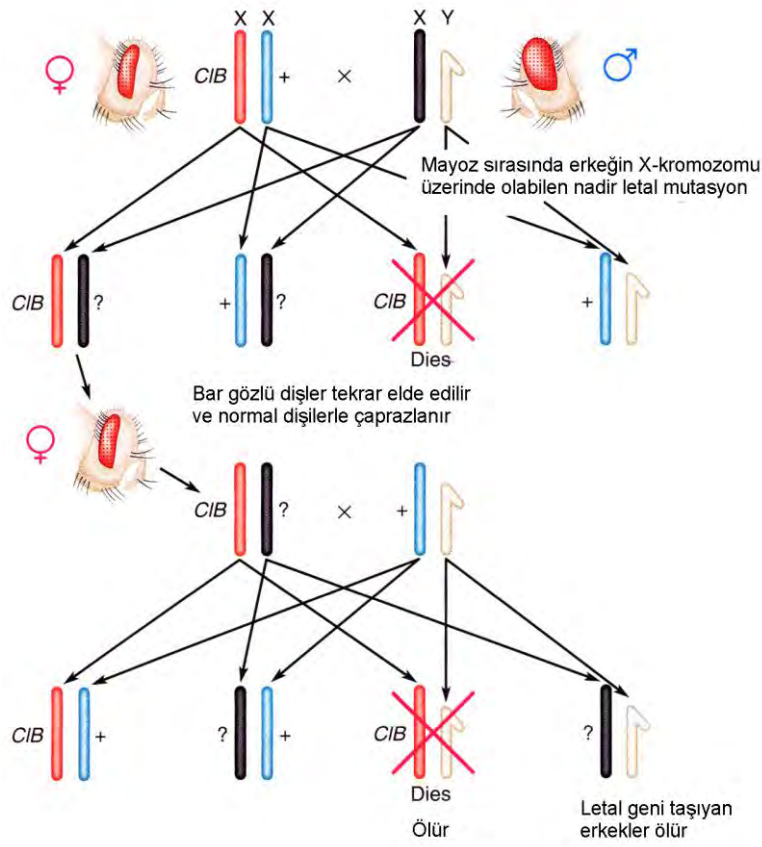
aktarılmaları ve eozin ile metilen mavisinden ibaret bir pH indikatörünün kullanılması gerekir. Eğer bakteriler galaktozu metabolize edebilirse (parçalayabilirlerse) metabolik ürün olarak laktik asit meydana gelecek ve düşük pH derecesinde indikatör **menekşe rengini** kazanacaktır. Bu nedenle, yabanıl tip kolonileri (Gal^+) menekşe renginde görüneceklerdir. Buna karşılık mutant bakteriler (Gal^-), laktik asidi üretemeyecekleri için meydana getirdikleri koloniler soluk kırmızı renkte kalacaklardır. Böylece, bu denemede, mutant ırklar farklı bir tek besiyeri kullanılarak teşhis edilmiş olacaklardır.

9.1.5.2.Diploid Organizmalarda Resesif Mutasyonların Araştırılması

E. coli gibi prokaryotik hücrelerin haploid olmalarına karşın, çoğu yüksek organizasyonlu organizmanın somatik hücreleri diploiddir; yani onlar genomik DNA'nın iki kopyasına sahiptir. Somatik hücrelerin diploid olması, gen mutasyonu analizini zorlaştıran bir etkendir. Çünkü yeni ortaya çıkmış mutant allelin fenotipi, eğer allel dominant ise bir sonraki nesilde ifade edilecektir. Buna karşılık resesif mutasyonlar, diploid hücrelerde ifade edilemeyecektir. Ancak, diploid hücrenin her iki alleli de aynı tip mutasyona uğrarsa, yani mutant gen homozigot olursa, onun fenotipi gözlenebilecektir. Bu az rastlanılan durumu yakalamak için genel yaklaşım, kromozom aberrasyonlarıyla sonuçlanan çeşitli genler bakımından haploid olan hücre hatlarında resesif somatik mutasyonları çalışmaktır.

Örneğin, çeşitli **anöploid** hücre hatlarında, kromozom takımları, bir ya da daha fazla kromozomun yalnızca bir kopyasına sahiptir. Bu bölümün daha sonraki kısımlarında tartışılacak olan bu gibi aberasyonlarla ilgili genler bakımından hücreler fonksiyonel olarak haploiddirler ve bu tür hücrelerde, bu genlerin bütün mutasyonları fenotipte ifade edilmektedir.

Diploidi, germinal mutasyon analizini de karmaşıklaştırmaktadır. Eğer, resesif bir mutasyon bir bireyin gametlerinde meydana gelmişse ve bu mutasyon daha sonra yavrularına aktarılmışsa, bu mutant alleli içeren yavrular heterozigot olacaklardır. Böylesi bir resesif mutasyon, fenotipe yansımayacağı için farkına varılmaksızın, aynı mutant alleli taşıyan iki bireyin çaprazlanıp homozigot duruma geçinceye kadar devam edip gidecektir. Diploid bir organizmanın gametlerinde meydana gelen resesif mutasyonların araştırılmasına olanak veren çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.



Şekil 9 - 2: Drosophilada, eşeye bağlı resesif letal mutasyonun araştırılmasında kullanılan CIB yöntemi (Elseth ve Baumgardner, 1995'ten).

Bu yöntemlerden bir tanesi, 1920'li yıllarda, normal erkek *drosophila*nın gametlerinde X'e bağlı resesif letal mutasyonların araştırılması için H.J. Muller tarafından tasarlanmış olan **CIB metodu**dur. Bu yöntemde, CIB kromozomu olarak isimlendirilen spesifik yapıdaki bir X kromozomuna sahip dişi bireyler kullanılır. Bu kromozom büyük bir ters segmenti içerir ve bu segment görülebilen rekombinant yavruların keşfini kolaylaştırır. Bu kromozom üzerindeki **C**, krosingover süpressörü olup resesif bir letal geni **(l)** ve bar – göz fenotipine sebep olan dominant **B** genini baskılar.

CIB yönteminde kullanılan çaprazlama şeması **Şekil 9-2**'de diagramatik olarak gösterilmiştir. Buna göre, atasal çaprazlamda test edilen erkekler CIB kromozomunu taşıyan dişilerle çaprazlanır. CIB kromozomunu anneden ve

potansiyel mutant X kromozomunu babadan alan taşıyıcı bar gözlü dişi yavrular seçilerek normal erkekler ile ayrı ayrı çaprazlanır. CIB/Y durumunun letal olması nedeniyle, F_2 neslinde yaşayan erkek yavrular, orijinal (atasal) erkekten gelen X kromzomunu taşımalıdırlar. Bu nedenle, bir kültür şişesinde yaşayan erkek yavruların olmayışı, orijinal normal erkeğin sperminde resesif letal mutasyonun meydana gelmiş olduğunu gösterir.

9.1.5.3. Mutasyon Hızının Ölçülmesi

Mutasyon hızını ölçmek için, bir populasyonda zaman içerisinde meydana gelen mutasyon sonuçlarını izlemek gerekir. Mikrobiyal populasyonlar için, kültür ortamındaki mutantların (ya da mutant klonların) sayısındaki artış belirlenerek (1) nolu denklemden yaralanmak suretiyle mutasyon hızı ölçülebilir. Mutasyon hızını ölçmekte kullanılan iki genel yöntem aşağıda tartışılacaktır.

9.1.5.3.1. Mutasyon Hızının Klonal Dağılımdan Yararlanılarak Belirlenmesi

Virüsler için uygun olan yöntemlerden bir tanesi, mutasyon hızının doğrudan doğruya, bir ya da daha fazla mutant içeren hücrelerin oranından hesaplanmasıdır. Aynı klonda, muhtemelen birden fazla mutasyonun olmaması nedeniyle, bir ya daha azla parçalanmış hücrenin oranı

$P(M \geq 1) = \mu N$ olarak ve mutasyon hızı (μ) ise

$$\mu = \frac{\mathbf{P(M \geq 1)}}{\mathbf{N}}$$ (2) formülünden hesaplanabilir.

Burada **P** klonda içerilen mutant olasılığını, **M** mutantların sayısını, **N** ise klondaki parçalanmış hücre sayısını göstermektedir.

Örneğin, tek tek incelenen 5000 hücreden 50 tanesinde spesifik bir mutant faj var ise ve parçalanmış hücrelerin sayısı (N) 200 ise, mutasyon hızı (μ),

$$\mu = \frac{50 / 5000}{200}$$

$\mu = 5 \times 10^{-5}$ / replikasyon olur.

Bakterilerde mutasyon hızı, genellikle bir dizi özdeş kültürdeki mutasyonların ortalama sayısından **(m)** yararlanılarak hesaplanır. Mutasyon hızı (1) nolu formülle ilişkilendirilerek,

$$\mu = \frac{\mathbf{m}}{\mathbf{N} - \mathbf{No}}$$ (3) formülüyle bulunur.

Burada **N – N_0**, kültür periyodu süresince gerçekleşen total hücre bölünmesi sayısıdır. Mutasyonların sayısının doğrudan doğruya gözlenememesi nedeniyle, **m**'nin değeri poisson dağılımının P(0) teriminden

m = -1nP (0) olarak hesaplanır.

Örneğin, 100 adet besiyeri tüpünün her birinin içerisine başlangıçta mutant olmayan 10^4 bakteri (No = 10^4) aşılanmış ve daha sonra her tüpte bunların nihayi sayısı 10^9 oluncaya kadar (N = 10^9) inkübasyon devam ettirilmiş ve sonuçta tüplerden 10 tanesinde spesifik tipte mutant hücreler gözlenmişse, yani P (0) = 0,10 [10/100] = 0,10 ise, bu olaydaki mutasyon hız (μ),

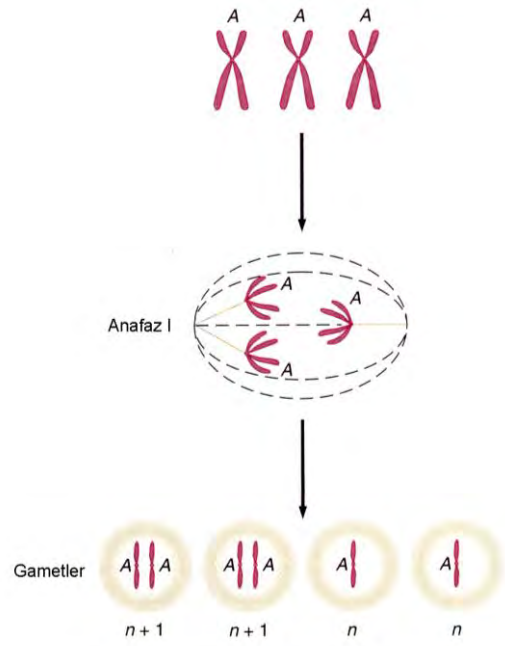
$$\mu = \frac{-1n(0,10)}{10^9 - 10^4} = 2,3x10^{-9}$$ / hücre bölünmesi olarak hesaplanır.

9.2. Kromozom Sayısı Mutasyonları

Kromozom sayısı mutasyonları, tam bir kromozom takımına göre azalmayı ya da artmayı ifade eden **anöploidi** ve bir kromozom takımının bir ya da daha fazla katlar halinde kazanılmasını ifade eden **poliploidi** olmak üzere ikiye ayrılır.

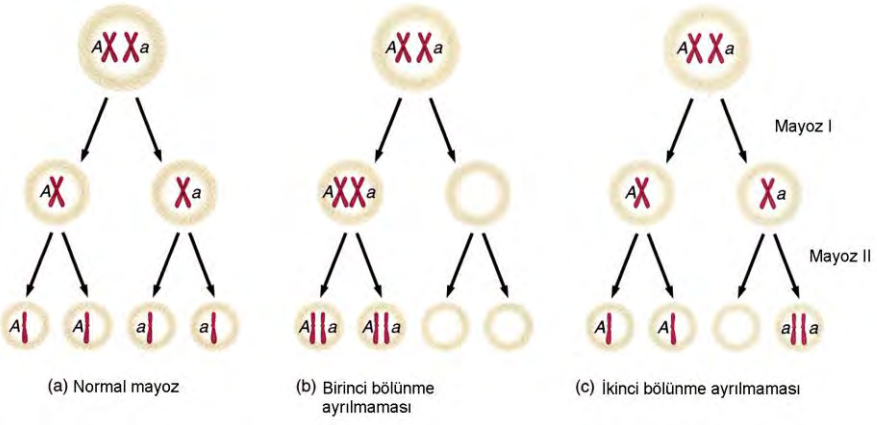
9.2.1. Anöploidi

Bir organizmadaki krmozomların tam bir takım halinde değil de, birer birer artması ya da azalmasıdır. Anöploidinin iki genel formundan bir tanesi **monosomi**dir. Bir kromozomun bir tek kopyasının kaybedilmesi olan monosomide kromozom sayısı **2n–1** şeklinde gösterilir. Anöploidinin diğer genel formu ise **trizomi**dir. Bir kromozomun normal iki kopyasından ziyade üç kopyasının bulunması durumu olan trizomide kromozom sayısı **2n+1** şeklinde gösterilir. Monosomi ve trizomi letal olmadıkları zaman, önemli varyasyon kaynağı olarak iş görürler ve sıklıkla kalıtırlar. Örneğin, trizomik bir bireyde, etkilenmiş kromozomun üç kopyası, mayoz bölünme sırasında düzenli bir 2: 1 ayrışım modelini gösterir **(Şekil 9-3)**. Bu ayrışım iki cins gametin meydana gelmesiyle sonuçlanır. Bu gametlerden biri **n** sayıda kromozom içerirken, diğeri **n+1** sayıda kromozom içerir. Eğer n+1 kromozomlu gamet, **n** kromozomlu (normal haploid) bir gamet ile döllenirse kromozom sayısı 2n+1 olan yavru bireyler oluşur.



Şekil 9 – 3: Trizomik bireylerde 2: 1 kromozom ayrışım modeli.

Bir organizmanın bütün hücrelerini etkileyen çeşitli anöploid durumlar, mayotik non – disjuntion (ayrılmama) sonucunda meydana gelir. Mayotik ayrılmama sırasında, homolog kromozomlar brbirlerinden ayrılamaz ve **Şekil 9 – 4**'ten görüldüğü gibi ayrılmama olayı ya birinci mayotik bölünme sırasında ya da ikinci mayotik bölünme sırasında olur. Ayrılmama sonucunda, gerek **n+1** gerekse **n–1** kromozomlu gametler oluşur. Eğer bu gametler, normal (n kromzomlu) gametlerle döllenirse hem trizomik hem de monozomik yavrular meydana gelir.



Şekil 9 – 4: (a) Normal mayoz, (b) birinci mayozda, (c) ikinci mayozda ayrılmama.

Örnek Problem 9 – 3: Anöploidi *drosophila*, *datura*, domates ve buğday gibi çeşitli organizmalarda yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Araştırmacılar *datura* bitkisinde, 12 farklı kromozom çiftine tekabül eden 2 farklı trizomik teşhis etmişlerdir. Bu trizomikler üzerinde yapılan genetiksel çalışmalar, çaprazlamaların standart Mendel oranlarıyla sonuçlandığını ortaya koymuştur. Örneğin, 9 nolu kromozom üzerindeki **P** lokusu göz önüne alındığında; mor renkli çiçek oluşumunu kontrol eden **P** alleli, beyaz renkli çiçek oluşumunu kontrol eden **p** alleline dominanttır. Sadece $\mathbf{PP_p}$ genotipli (mor renkli) bitkilerle ilgili olarak yapılan çaprazlamaların 17 mor: 1 beyaz yavru verdiği görülmüştür. 17: 1 oranı nasıl oluşmuştur?

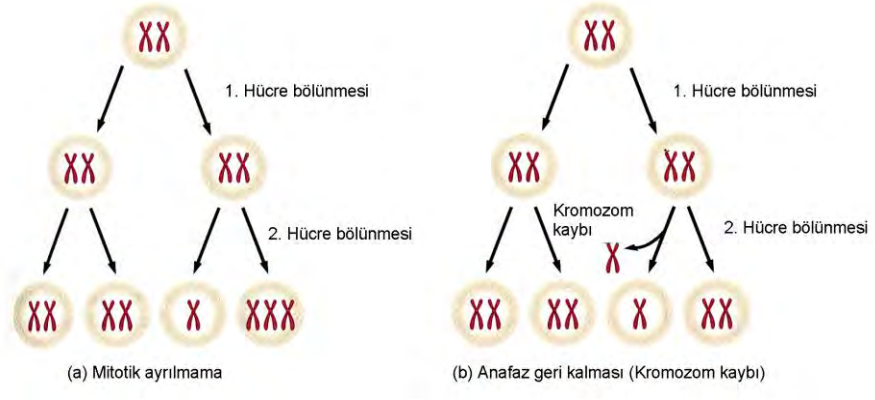
Çözüm 9 – 3: Şekil 9-3'te görüldüğü gibi, trizomiklerde mayozun 1. arafazında, iki homolog, hücrenin bir kutbuna ve üçüncü tek homolog da hücrenin diğer kutbuna gitmektedir. Bu nedenle PPp genotipli bireyler dört farklı grup gamet meydana getirir; bunlar PP, Pp, P, p'dir. Görüldüğü gibi **n+1** ve **n** kromozomlu gametler eşit sayıda meydana gelmektedir. Üç homologdan iki tanesinin P allelini taşıması nedeniyle, P_p: PP oranı 2: 1 şeklinde olmalıdır. Bütün gametler dikkate alındığında, PPp genotipindeki bir bitkinin vereceği gametlerin oranı 1PP: Pp: 2P: 1p şeklinde olacaktır. *Datura*nın yumurta hücreleri arasında bu teorik oranlar olur fakat bu organizmada yalnızca haploid olan 2P: 1p polenleri fonkisyoneldir. Çaprazlama ve bu çaprazlamadan beklenen genotipik ve fenotipik oranlar aşağıdaki gibi olur:

		Yumurtalar			
		1/6 PP	2/16 P_p	2/6 P	1/6 p
Polenler	2/3 P	2/18 PPP	4/18 PPp	4/18 PP	3/18 Pp
	1/3 P	1/18 PPp	2/18 Ppp	2/18 Pp	1/18 pp

Genotipik oran: 2PPP : 5PPp : 2Ppp : 4PP : 4Pp : 1 pp

Fenotipik oran: 17 Mor (P_ _ ve P_ _) : 1 beyaz (pp)

Anöploidi, döllenmeden sonra, somatik hücrelerde de olabilir ve bunun sonucunda anöploid ve normal hücre hatlarının karışımına sahip **kromozom mozaikleri** diye bilinen bireyler meydana gelir. Kromozom mozaikleri iki şekilde meydana gelebilir. Bunlardan birincisinde, mitoz bölünme sırasında kromozomların birbirlerinden ayrılamamasıyla mozaikler meydana gelebilir. Mitotik ayrılmama **(Şekil 9 – 5a)** üç tip hücre verme eğilimi gösterir; birincisi normal, ikincisi eksik ve üçüncüsü fazlalık kromozom taşıyan hücrelerdir. Mitotik ayrılmama (non–disjunction) eğer embriyonik gelişimin erken safhalarında olursa, büyük miktarda anormal dokuların oluşumuyla sonuçlanır. Mozaiklerin ikinci oluşum mekanizması, **anafaz geri kalması**dır. **(Şekil 9-5b)**; bu olayda bir kromozom mitotik anafaz sırasında uygun şekilde hareket etmez ve böylece yavru nukleusa dahil olamaz. Anafaz geri kalması iki tip hücre meydana getirir; bunlardan biri normal kromozom sayısına sahipken, diğerinde bir kromozom eksiktir **(Şekil 9–5)**.



Şekil 9 –5 : Kromozom mozaiklerinin oluşumuna yol açan mekanizmalar.

9.2.1.1. İnsanlarda Anöploidi

İnsanlarda pek çok anöploidi durumu saptanmıştır. Anöploidlerin gözlenen sayısı ile beklenen sayıları arasındaki karşılaştırma, birçok anöploid durumun yaşam ile uygunluk sağlayamadığını ortaya koymuştur.

İnsanlarda, 24 çeşit trizomik ve 24 çeşit de monozomik oluşması mümkündür; yani 22 çift otozomun her biri için 1 tane ve eşey kromozomlarının her biri için de 1 tane olmak üzere toplam 22 + 2 = 24 çeşit. Bu 24 olasılığın yalnızca 7 tanesi, canlı doğan bebekler arasında gözlenmiştir. **(Tablo 9–3).** Kromozomal olarak defekt olan fetüsler, bir eşey kromozomu için ya da daha küçük otozomlardan biri için trizomiktirler ve genellikle her anormallik için karakteristik bir semptomla doğarlar. Daha büyük olan otozomların da trizomisi ve monozomisi olur, fakat bu kromozomal mutasyonlar çok şiddetli gelişimsel anormalliklere sebep olduklarından dolayı, bu tür fetüsler normal doğumdan çok önce spontan düşükle sonuçlanır. Tabloda görüldüğü gibi bu anöploidlerin bir kısmı otozomal ve bir kısmı da eşey kromozomu mutasyonları sonucu meydana gelmiştir. En yoğun şekilde çalışılmış olan otozomal anormallik **Down Sendromu**dur. Down sendromlu kişiler 21 nolu kromozomdan üç tane içermektedir (normal de 2 olur) ve **47, + 21** şeklinde gösterilirler. Yapılan istatistiksel çalışmalar, Down sendromlu çocukların daha çok yaşı ilerlemiş anneler tarafından doğurulduğunu ortaya koymuştur. Down sendromlu doğumların annenin ilerlemiş yaşıyla nasıl bir ilişkisinin olduğu kesin olarak bilinmemekle beraber, onun yumurtanın gelişimiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Şöyle ki dişilerde yumurta hücresinin gelişimi doğumdan önce mayozu başlatmakta fakat yumurtlamadan hemen öncesine kadar profaz –I'de beklemektedir. Yumurtlamadan önceki sürenin yaşa bağlı olarak uzaması nedeniyle, X ve Y (gama) ışınları gibi potansiyel mutajenik ajanlara daha fazla maruz kalmaya sebep olmakta ve bu da yaşı ilerlemiş kadınlarda yüksek nondisjuntion (ayrılmama) oranına katkıda bulunmaktadır. Down sendromunda olduğu gibi, çeşitli eşey kromozomu anöploidleri de yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Aşağıda, bunlardan bazıları tarıtşılacaktır.

Tablo 9 – 3: *Canlı doğumla sonuçlanan insan anöploidleri*

Kromozom anormalliği	Sendromu	Hesaplanan Frekansı
Trizomi 21	Down Sendromu	1/7000 doğum
Trizomi 18	Edward Sendromu	1/4000 doğum
Trizomi 13	Patau Sendromu	1/5000 doğum
47, XXX	Üçlü – X Sendromu	1/1000 dişi doğum
47, XXY	Klinefelter Sendromu	1/1000 erkek doğum
47, XYY	-	1/1000 erkek doğum
45, XO	Turner Sendromu	1/500 dişi doğum

a) Klinefelter Sendromu

Ortalama olarak, doğan her 1000 erkek çocuktan 1 tanesi **Klinefelter** sendromludur. Klinefelter sendromlu bireyler genellikle erkek fenotipindedirler. Dış genital organları esas olarak normal görünümdedir. Fakat testisler normalden küçük, sperm üretimi genellikle yok, zekâ gelişimleri geridir. Kolları normalden uzun, az da olsa bir göğüs gelişiminin yanı sıra sesleri de normal bir erkeğinkine göre incedir. Bu tür bireyler eşey kromatini bakımından pozitif olup karyotipleri 47, XXY şeklindedir.

XXY bireyleri ya XX yumurtasının Y spermi ile ya da X yumurtasının bir XY spermi ile döllenmesi sonucu meydana gelirler. Her ne kadar Klinefelterli bireylerin çoğunluğu 30 yaşın altındaki annelerin yaptıkları doğumlar sırasında görülüyorsa da bu durum genelde doğumların bu yaşlarda olmasından kaynaklanmaktadır **(Şekil 9-6)**. Annenin yaşı 30'u aştığında kısmi bir azalma gözlenmekte fakat 32 yaşından sonraki doğumlarda artış olmaktadır. Bu nedenle, XXY bireylerinin doğum oranındaki artışın anasal yaşın ilerlemesinden kaynaklanan ayrılmamaya bağlı olduğu ileri sürülmektedir.

Bazen Klinefelter sendromlu bireylerin ikiden fazla X kromozomu taşıdıkları da görülür. Genellikle X kromozomu sayısı arttıkça sendromun şiddeti de artmaktadır.

Değişik Klinefelterli bireylerin incelenmesinden çıkan sonuca göre, bireyin erkek olma durumu en azından bir Y kromozomunun varlığıyla dikte ettirilmektedir. Yani bir kişinin sahip olduğu X kromozomunun sayısı ne olursa olsun, eğer o, en az bir tane Y kromozomu taşıyorsa erkektir. XXY bireylerinde X kromozomlarının kaynağı araştırıldığında, incelenen bireylerin %70'inde her iki X kromozomunun da anneden geldiği görülmüştür. Bu da göstermektedir ki, bu tip doğumlarda anne yaşının etkisi daha fazladır.

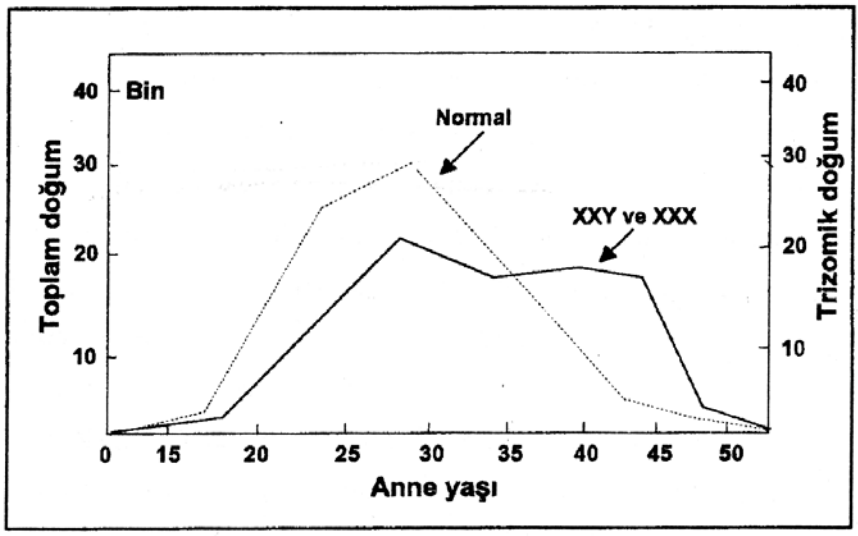
b) Turner Sendromu

Turner sendromlu bireyler genelde dişi görünümündedirler; ancak, boyları kısa, boyunları omuzlarına doğru genişlemiş, ensede saç çizgisi aşağıya inmiş ve zekâ düzeyleri düşüktür. Sekonder eşey karakterlerinden göğüslerin gelişimi ya çok azdır ya da hiç yoktur, dış genital organları ise tam gelişmemiştir.

Turner sendromlu kişiler eşey kromatini bakımından negatiftir; dolayısıyla onların bir tane X kromozomu vardır. Karyotipleri **45, XO** şeklindedir. Yapılan gözlemler, Turner sendromlu bebeklerin her iki ebeveynin de normal yaşta olduğunu, dolayısıyla bu sendromun oluşumunda yaş etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

Genel olarak Turner sendromlu bireyler seterildir. Bugüne kadar bu tip bireylerde, bir normal doğum ve birkaç gebelik olgusu rapor edilmiştir. Fakat bu olgularda mozaiklik olasılığı (45,XO / 46,XX) elimine edilmemiştir.

Canlı Turner doğumlarının oranı 1/5000 ile 4/5000 arasında hesaplanmıştır. Bu oranın düşük olması, rahim içi ölümlerin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Araştırmalar, kendiliğinden düşen 45, XO fetüslerinin toplam tanımlanabilen Turner'lerin %90 – 97,5'unu oluşturduğunu göstermektedir. Turner sendromlu düşüklerin, toplam düşükler içerisindeki oranı ise % 20–30 arasındadır. Turner sendromu da göstermektedir ki, Y kromozomu bulunmadığı zaman genel eşeysel fenotip dişi olarak gelişmektedir.



Şekil 9 – 6: Anne yaşı ile XXY ve XXX doğumları arasındaki ilişki (Buruns 1983'ten değiştirilerek.)

d) XYY Erkekleri

Sergiledikleri davranışları nedeniyle XYY erkekleri son yıllarda özel bir ilgi odağı olmuşlardır. Bu bireylerin boyları 180 cm'nin üzerinde ve zekâ düzeyleri 80–118 arasındadır. İç ve dış genital organlarda bazı bozukluklar oluşabilirse de, önemli ve yaygın bir aksaklıkları yoktur. Bu tip bireyler ilk kez 1965 yılında bir İskoç hapishanesinde dikkati çekmişlerdir. Hapishanede kalan toplam 315 hükümlüden 9 tanesinin XYY karyotipinde oluşu (0,029 oranında) ilgiyi artırmıştır. Daha sonra yapılan gözlemler, XYY bireylerinin XY bireylerine kıyasla daha saldırgan ve suça eğilimli olduklarını düşündürmekte-

dir. Ancak populasyon taraması çalışmaları bu ilişkinin yeterince açık olmadığını ortaya koymuştur. XYY bireylerinin bazıları hırsızlık, silahlı soygun, öldürme ve planlı suçlara karışmakla beraber, çoğu topluma uyum sağlayabilmektedir.

9.2.1.2. Hermafroditlik

Eşey kromozomu anormallikleri arasında biyolojik öneminin yanında sosyal, tıbbi ve hukuksal sonuçları açsından en çok ilgi çekeni **hermafroditlik**tir. Hermafroditler **gerçek hermafroditler** ve **pseudo hermafroditler** diye iki gruba ayrılır. Gerçek hermofroditler hem ovaryum ve hem de testis dokusuna sahiptirler. Dış genital organlar tam belirgin olmamakla beraber, daha çok erkek genital organlarına benzer. Sekonder eşey karakterleri kısmi kadından kısmi erkeğe kadar giden bir varyasyon gösterir. Bazıları erkek olarak yetiştirilirken bazıları bayan olarak yetiştirilirler. İç genital organlarının tam gelişmemiş olması nedeniyle sterildirler.

Hermafroditliğin nedenleri tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber, çok değişik faktörlerin rol oynadığı kesindir. Bazı sitolojik ve morfolojik karakterler, eşey gelişiminin çeşitli şekillerde yanlış ya da hatalı gelişim yollarına doğru kayabileceğini göstermektedir. 108 gerçek hermafrodit üzerinde yapılan çalışmalar bunların 59 tanesinin 46, XX; 21 tanesinin 46, XY ve 28'inin de mozaik olduğunu göstermiştir. Mozaiklerden ikisinde, çeşitli dokularda yalnızca Y kromozomu taşıyan hücre hatlarına rastlanmıştır. Y kromozomunun bulunmadığı durumlarda testis dokusunun gelişebileceğini düşünmek oldukça zordur. Bu durumda, 46,XX karyotipindeki gerçek hermafroditlerin büyük olasılıkla 47,XXXY fetüslerinden geliştiğini ve erken embriyonik gelişimin herhangi bir basamağında Y kromozomunu kaybettiğini düşünmek gerekir. Gerçek hermafroditler arasında **46,XX** / **46,XY** mozaiklerine sıkça rastlanması, gerçek hermafroditlerin orijinal olarak gerek XX gerekse XY hücre hatlarına sahip olabileceklerini düşündürmektedir.

Pseudo hermafroditler ya sadece gelişmemiş testis dokusuna ya da gelişmemiş ovaryum dokusuna sahiptirler; fakat bu dokuların her ikisini birlikte bulundurmazlar. Kromozom durumlarına göre erkek ve dişi olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Erkek hermafroditler çoğunlukla 46, XY kromozom yapısında ya da 46 XY/45, X karyotipinde ve mozaiktirler. Dış genital organları net bir gelişim modeli göstermez; eğer denge erkeğe doğru kaymışsa birey erkek olarak nitelendirilir. Erkek pseudo hermafroditler 46, XY karyotipinde olmalarına karşın, dişi fenotipini gösterirler. Dişi pseudo hermaroditlerin karyotipi ise 46, XX'tir fakat kısmen erkek fenotipini gösterirler. Dış genital organları belirgin bir farklılaşma göstermez, ovaryumları ise gelişmemiş durumdadır. Bu durum, kalıtsal olarak **adrenal bezlerin** poliferasyonu ya da annede

doğum öncesinde bir **hormonal dengesizliğin** ortaya çıkmasına bağlı olarak dişi fetüsün erkek gelişimine doğru kaymasıyla meydana gelir.

9.2.2. Poliploidi

Poliploidi terimi, taşıdığı kromozom takımı sayısı, diploid (2n) durumundakinden fazla olan organizmaları ifade eder. Dolayısıyla poliploidler **3n, 4n, 5n, 6n** ve daha yüksek sayıda kromozom içerirler. Buna bağlı olarak da bu bireyler **triploid, tetraploid, pentaploid, hekzaploid** ve benzeri isimler alır. İnsanlar ve hayvanlar arasında poliploidiye oldukça az rastlanılır. Buna karşılık poliploidi bitkiler arasında oldukça yaygındır. Aynı türün diploid ve poliploidi bireyleri arasında genellikle morfolojik (büyüklük gibi) ve fizyolojik (büyüme ve gelişme gücü) bakımından farklılıklar bulunur. Polipoid bitkiler tarımda oldukça çok kullanılmaktadır. Kültüre alınmış birçok bitki, örneğin elma, muz, arpa, buğday, kahve, pamuk, patates, tütün ve şeker kamışı poliploidi bitkilerdir.

Poliploidi meydana geliş şekline göre iki gruba ayrılır. Bunlar **otopoliploidi** ve **allopolipoidi**dir.

9.2.2.1. Otopoliploidi

Kromozom sayısı artışının aynı tür içerisinde gerekleşmesi olayıdır. Bir başka deyişle, bir poliploidin sahip olduğu kromozom takımlarının hepsi aynı türe aitse bunlara **otopoliploidi** adı verilir.

Otopoliploidiler çeşitli şekillerde meydana gelirler. Buna göre;

a) Eşeyli üreyen organizmalarda yumurta hücresi birden fazla sperm tarafından döllenebilir ve meydana gelen zigot üç ya da daha fazla kromozom takımına sahip olabilir,

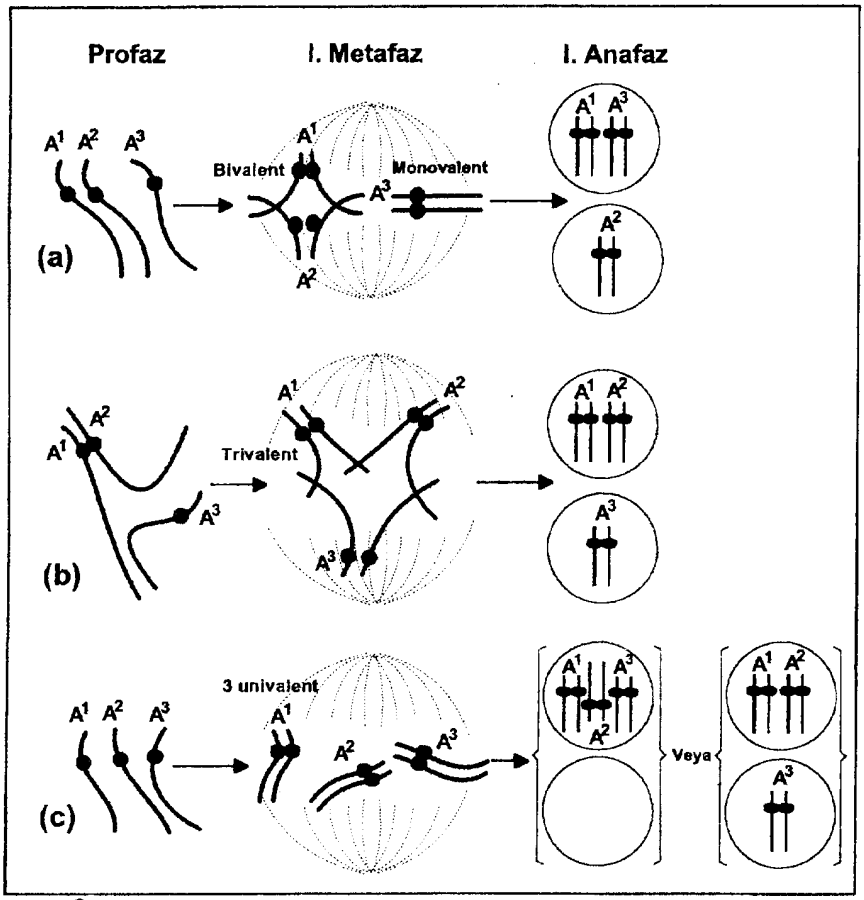
b) Eşey hücrelerini meydana getirecek olan dokularda mitoz (nükleus) bölünmesinin arkasından hücre bölünmesinin (sitokinezin) gerçekleşmemesi, gametlerde kromozom sayısının artışına neden olabilir,

c) Mayoz bölünme sırasında, kromozom sayısının yarıya inmesinin gerçekleşmemesi sonucu diploid gametler oluşabilir.

Üç kromozom takım içeren (3n) **triploidler**, yukarıda anlatılan şekilde meydana gelen diploid gametlerin normal haploid gametlerle döllenmesiyle oluşur. Triploidler, yaşamlarını normal olarak sürdürebilirse de, gamet oluşumu sırasında ortaya çıkan aksaklıklar nedeniyle sterildirler. Mayozda homologların eşleşmesi yalnızca iki kromozom arasında gerçekleştiği için, bir triploidin üçüncü homologu (özellikle küçükse) diğer iki kromozomla eşleşmeyi başaramayarak bir **monovalent** oluşturur **(Şekil 9-7a)**. Kısa bir bölgede **trivalent** oluşturacak şekilde eşleşse bile **(Şekil 9-7b)**, gametlere dağılımları şan-

sa bağlı olduğundan, gametlerin bir kısmı iki homologa, bir kısmı da sadece bir homologa sahip olacaktır. Bazı durumlarda ise, bir triploiddeki üç homolog mayozdaki eşleşmeyi tamamen engelleyebilir **(Şekl 9-7c)** ve oluşan monovalentler kuputlara rastgele dağılır.

Poliploidinin üç önemli sonucu vardır. Birincisi, kromozom sayısındaki artışla birlikte hücre büyüklüğünün de artmasıdır. Bu hücresel artış, çoğunlukla ticari öneme sahip meyve ve bitkinin diğer kısımlarının büyüklüğünde de bir artışa sebep olur. Ticari olarak yetiştirilen birçok meyve ve tahıl bitkisi polipoiddir veya en azından bazı poliploidi varyetelere sahiptir.



Şekil 9 – 7: Bir triploidin mayoz bölünmesi sırasında görülebilecek üç olası eşleşme şekil (Bahçeci ve Batat'a göre Strickberger 1979'dan)

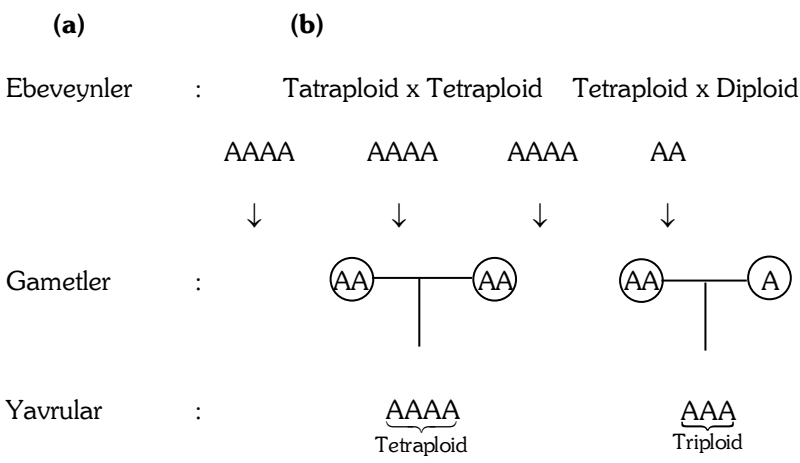
İkincisi, poliploidi aynı türün diploid organizmalarına göre fertilitede azalmaya neden olur; bu azalma özelikle triploidlerde ve diğer tek sayılı tiplerde (3n,

5n, 7n, v.s.) oldukça belirgindir. Bu gibi poliploidi varyetelerde üremenin kalıtımsal zorluğundan dolayı, üreme belirli organizmalarla, yani eşeysiz olarak çoğalan organizmalarla sınırlıdır. Onlar, genellikle mitoz sırasında zorlukla karşılaşmazlar, çünkü her kromozom mitotik iğ üzerinde bağımsız olarak davranır. Ancak, mayoz bölünme sırasında, fazlalık olan kromozomlar gametlere az çok dengesiz dağılım eğilimi gösterirler ve sonuçta dengesiz kromozom takımına sahip ve fonksiyonel olmayan gametler meydana gelir.

Tek sayılı kromozom takımına sahip poliploidlerde görülen sterilitenin kromozomal temeli, triploidlerden çok kolay bir şekilde görülebilir. Triploidlerde, bir kromozomun üç homologu vardır.

Mayoz bölünme sırasında, bu homologlardan iki tanesi iğin bir kutbuna, geriye kalan üçüncü homolog ise karşıt kutba gider ve sonuçt 2: 1 ayrışım modeli ortaya çıkar **(Şekil 9–7)**. Böylece, triploid bir organizmada, mayozun her ürünü % 50'lik (1/2'lik) bir olasılıkla belirli bir kromozomun sadece bir kopyasını ve % 50'lik bir olasılıkla da kromozomun diğer iki kopyasını alma şansına sahiptir. Bütün **n** kromozomlu triploidlerin bağımsız ayrışma göstermesi nedeniyle, tamamen dengeli olan (n veya 2n) bir gametin oluşma şansı $\left(\frac{1}{2}\right)^n$'e eşittir. Dolayısıyla **n** büyüdüğü, yani $\left(\frac{1}{2}\right)^n$ çok küçüldüğü zaman, triploid bir organizma tarafından meydana getirilen gametlerin büyük bir çoğunluğu genetik açıdan dengesiz olacaktır. Mayozun dengesiz ürünleri genellikle ya döllenmeyi gerçekleştiremezler (özellikle bitkilerde) ya da yaşama yeteneğinde olmayan anöploid zigotları meydana getirirler. Her iki durumda da, triploid organizma etkin bir şekilde steril (kısır) olur. Bitki yetiştiricileri muz ve çekirdeksiz karpuz gibi tohumsuz gelişen varieteleri elde ederek triploid bitkilerin steril yapısından avantaj sağlamayı başarmışlardır.

Kromozom takımı sayısı çift olan poliploidi organizmalar (4n,6n, vs.), fertilite açısından çok daha iyi bir şansa sahiptirler. Örneğin bazı tetraploidlerde, mayotik eşleşme 2: 2 ayrışım modeliyle sonuçlanır ve belirli bir kromozomun iki homologu hücrenin bir kutbuna, diğer iki homologu da diğer kutbuna hareket eder. Bu çeşit tetraploidler **interfertildir,** yani onların çiftleşmesiyle fertil tetraploid yavru meydana gelir **(Şekil 9–8)**. Bu tetraploidler, kendi diploid atalarından reproduktif (üreme) bakımından izoledirler, çünkü bir tetraploid ile bir diploidin çaprazlanması steril triploid yavrunun meydana gelmesiyle sonuçlanmaktadır. Bu tür çaprazlamaların uygulamada büyük önemi vardır. Örneğin, **tetraploid** x **diploid** çaprazlamasından elde edilen tohumlar çekirdeksiz karpuzların yetiştirilmesinde kullanılmaktadır. Çünkü bu çaprazlama sonucu elde edilen **triploid tohumlarda mitoz bölünme düzenli yürüdüğü için bitki gelişmekte fakat triploid bitkide mayoz bölünme düzenli yürümediği için tohum vermemektedir.**



Şekil 9 – 8: Tetraploidlerde 2 : 2 kromozom ayrışmasının sonuçları. (a) Tetraploidler diploid gametleri verirler ve interfertildirler, (b) Tetraploid ve diploid arasındaki çaprazlama steril triploid yavru verme eğilimindedir.

Poliploidinin üçüncü önemli sonucu, diploid varietelerdeki frekanslarla karşılaştırıldığında, resesif fenotiplerin frekanslarında bir azalmanın meydana gelmesidir. Böylece, poliploidi, zararlı resesif genlerin populasyonda ifade edilme şansını azaltır. Örneğin, tetraploid **AAaa** heterozigotunda **A** ve **a** allelerinin 2 : 2 ayrışım modeline göre, bir gametin tamamen resesif **a**'yı alma olasılığı ne olur? Alleller, daha kolay bir şekilde izlemek için $A_1A_2a_3a_4$ şeklinde gösterilirse,

$$\frac{4!}{2!2!} = 6$$

farklı allel rekombinasyonunun mümkün olduğu görülür ve 2:2 ayrışma modeline göre A_1A_2, A_1a_3, A_1a_4, A_2a_3, A_2a_4 ve a_3a_4 olmak üzere 6 çeşit gamet ortaya çıkar. Bu 6 rekombinasyondan yalnızca a_3a_4 her iki resesif alleli içermektedir. Bu allelin frekansı da $\frac{1}{6}$'dır. AAaa x AAaa çaprazlanmasında, resesif (aaaa) ve dominant (A.....) yavrularının frekansları da şu şeklide beklenir: P (aa) P (aa) = $\left(\frac{1}{6}\right)\left(\frac{1}{6}\right) = \frac{1}{36}$, ve

$$P\ (A.....) = 1 - P\ (aaaa) = \frac{36}{36} - \frac{1}{36} = \frac{35}{36}\ \text{olur.}$$

Böylece, tam dominansi ve allellerin mükemmel bir 2 : 2 ayrışım modeli, yani tetraploiddeki bir monohibrit çaprazlamanın 35 : 1 fenotipik oranını vereceğini gösterir. (Bu sonucu, diploidlerdeki Aa x Aa çaprazlamasından beklenen 3: 1 oranı ile karşılaştırınız.) Bu karşılaştırmalar tetraploidler arasındaki homozigotların frekansının çok düşük olduğunu, dolayısıyla herhangi bir zararlı resesif genin fenotipte ifade edilmesini baskıladığını ortaya koyar. Bu maskeleme etkisi, yüksek dereceli poliploidi organizmalarda çok daha fazladır.

Örnek Problem 9 – 4: A ve **A′** allellerinin arasında dominansi yoktur, yani her biri, farklı bir fenotipi göstermektedir. Buna göre, AAA′A′ x AAA′A′ tetraploidleri arasında yapılan çaprazlama sonucu meydana gelecek yavrular arasında fenotipik grup sayısı ne olur ve her bir grup için beklenen frekansı önceden tahmin ediniz. (Problemin çözümünde, alleler arasında 2 : 2 ayrışım modelinin kusursuz bir şekilde işlediğini kabul ediniz).

Çözüm 9 – 4: AAA′A′ tetraploidi, $\frac{4!}{2!2!} = 6$ çeşit gamet verir; bu gametler ve onların frekansları, 1AA : 4AA′ : 1A′A′ şeklinde olur. Çaprazlanan her bir tetraploidin vereceği bu gametler şansa bağlı döllenme ile aşağıdaki zigotik kombinasyonları meydana getirir:

	1AA	4AA′	1A′A′
1AA	1AAAA	4AAAA′	1AAA′A′
4AA′	4AAA′	16AAA′A′	4AA′A′A′
1A′A′	1AAA′A′	4AA′A′A′	1A′A′A′A′

Bu sonuçlar 1AAAA : 8 AAA′ : 18AAA′A′ : 8AA′A′A′ : 1A′A′A′A′ şeklinde beş farklı genotipik grup ve allel çiftleri arasında dominansi olmadığı için, aynı zamanda beş de farklı fenotipik grup oluşturur. Her bir grubun frekansı ise 1/36, 8/36, 18/36, 8/36 ve 1/36'dır.

Burada eksik dominansi söz konusu olduğu için, diploidlere göre daha büyük bir fenotipik varyasyon ortaya çıkmaktadır.

Poliploidi yüksek organizasyonlu bitkiler arasında yaygın olmakla beraber, çeşitli nedenlerden dolayı hayvanlar arasında, yaşayabilen poliploidler çok nadirdir. Bu nedenlerden iki tanesi, eşey saptanmasının ve üremenin yapı-

sındaki farklılıklardan gelmektedir. Bitkilere kıyasla çok sayıdaki hayvan **kromozomal eşey saptanması** mekanizmasına sahiptir. Dolayısıyla, hayvanlarda otozomlar ve eşey kromozomları arasındaki denge çok daha hassastır ve bu denge poliploididen dolayı şiddetli bir karışıklık içine itilir. Ayrıca, hayvan türleri arasındaki eşeyli üremeye dayalı daha büyük bir hassasiyet, oluşan poliploidlerin çoğalmasını zorlaştırır. Poliploidi hayvanların eşeylerinin belirlenmesi ve mayoz bölünmelerinde karşılaştıkları problemler, hayvanlarda doğal olarak oluşan poliploidlerin birçoğunu niçin ya **hermafrodit** (toprak solucanlarında olduğu gibi) ya da **partenogetik** olarak (yani döllenmeden) çoğaldıklarını açıklamaya da yardımcı olmaktadır.

Yukarıda belirtilen güçlüklere karşın, doğada, özellikle bitkiler arasında otopoliploidiler oldukça yaygındır. Otopodiploidi özellikle erik, elma, armut gibi meyveler ile domates, mısır, çavdar ve diğer bitkilerde görülür. Poliploidlerin özellikle triploid formlarında görülen sterilite özelliği ticari açıdan bir dezavantaj oluşturmaz. Örneğin yediğimiz muz, triploid bir meyvedir, oysaki diploid muzun çekirdekleri yenilemeyecek kadar serttir. Bunlardan başka, triploid winesap elması ve Avrupa armudu, tetraploid alfalfa, patates, kahve ve yer fıstığı gibi meyveler genellikle diploidlerinkinden daha iri olup daha güçlü bir büyüme ve gelişme kapasitesine sahiptir. Bu gibi olumlu özellikleri nedeniyle, ticari amaçlı otopoliploidiler normal mitozun inhibe edilmesiyle elde edilirler. Bu amaçla en çok kullanılan yöntem, **kolşisin** uygulamasıyla mitoz bölünme sırasında iğ iplikleri oluşumunun engellenmesidir.

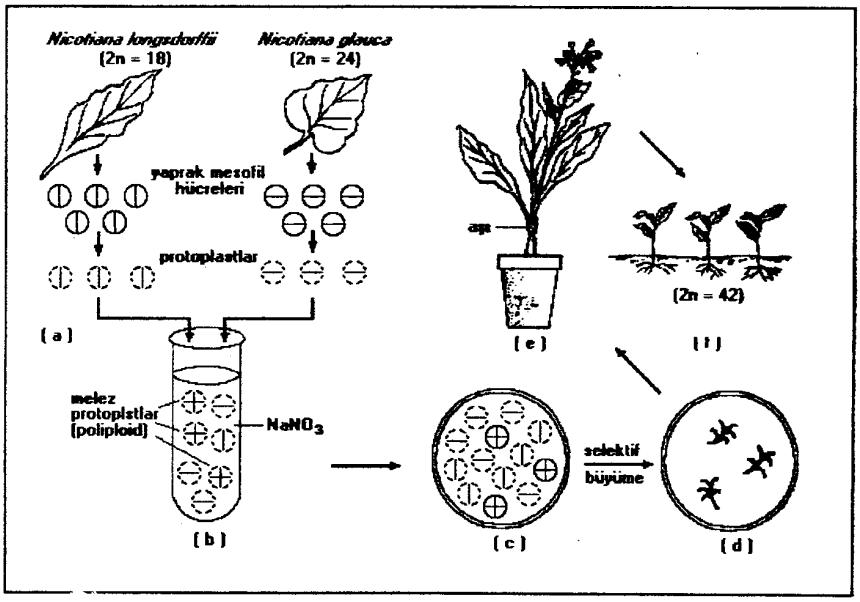
9.2.2.2. Allopoliploidi

Bir poliploidin kromozom takımlarının farklı türlerden gelen kromozomlarla arttırılmasıdır. Örneğin, A türünden bir gametin B türünden bir gametle döllenmesiyle kromozom yapısı AB olan diploid bir hibrid oluşturulabilir. Bu diploid, kromozomları homolog olmadığı için mayoz sırasında gerekli eşleşmeyi sağlayamaz; buna bağlı olarak da kromozomlar kutuplara dengesiz dağılacağı için gametleri kısmen ya da tamamen steril olur. Eğer bu tip diploidde mitoz ya da mayoz bölünme sırsında kromozom sayısı ya şansa bağlı somatik duplikasyonla ya da laboratuvarda kolşisin uygulanmasıyla iki katına çıkarılırsa, fertil bir tetraploid birey meydana gelir ve bir sonraki mayozda normal kromozom eşleşmesi mümkün olur. $A_1A_1B_1B_1$ kromozom yapısında olan bir tetraploid A_1A_1 ve B_1B_1 şeklinde iki çeşit bivalent oluşturur ve mayoz sonucu oluşan gametler her kromozom çiftinden birer tane (A_1 ve B_1) alırlar. Burada olduğu gibi, mayotik eşleşmeler sonucunda normal bivalentler oluşturulabilen poliploidlere **amfidiploidler** denilir. Amfidiploidler, her iki atasal türden gelen normal bir diploid kromozom takımına sahiptirler.

1917 yılında Winge bu yolla yeni türlerin oluşabileceğini ileri sürmüş; daha sonra Clausen ve Goodspeed *Nicotiana tabacum* (2n = 48, n = 24) ile *Nico-*

tiana glutinosa (2n = 24, n = 12) türünü çaprazlayarak yapay bir tür elde etmeye çalışmışlardır. Bu çaprazlama sonucu güçlü fakat birçoğu steril F_1 bitkisi meydana gelmiştir. Bu F_1'lerden bir tanesi daha sonra birkaç tane fertil F_2 bireyini meydana getirmiştir. Yapılan sitolojik çalışmalar bu F_2'lerin 72 kromozoma (orijinal ebeveynlerin diploid kromozom sayılarının toplamı kadar) sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu yeni türe *nicotiana digluta* adı verilmiştir. Her iki ebeveynin kromozom takımları iki katına çıkarıldığı için bu tür, bütün homologlar bakımından dengeli bir **tetraploid**dir. Bu ilk orijinal çalışmalardan sona birçok yapay allopoliploidi çeşitli yöntemlerle meydana getirilmiştir. Günümüzde ise **somatik hücre hibridizasyonu** gibi paraseksüel yöntemlerin kullanılmasıyla (**Şekil 9–9**), farklı türlerin somatik hücrelerinin hücre çeperleri ayrıldıktan sonra protoplastları bir araya getirilerek allotetraploid hibridler oluşturulmaktadır.

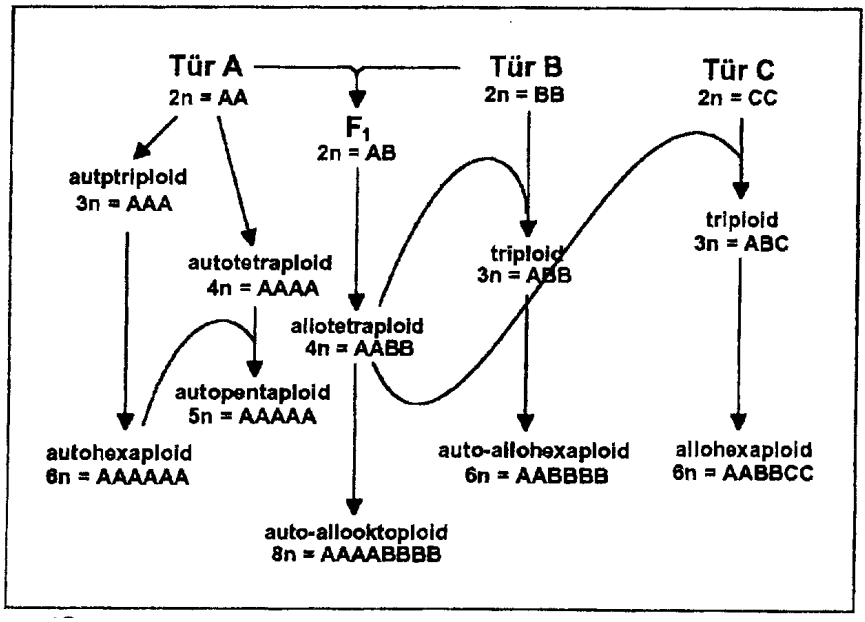
Bazen allopoliploidileri oluşturan türler birbirlerine çok yakın olabilir. Bu durumda, poliplodi oluşturan homolog takımlar arasında bir eşleşme meydana gelebilir ve bivalentler yerine **quadrivalent**ler ortaya çıkar. Böyle bir olayda, allo ve otopoliploidileri birbirlerinden ayırt etmek zorlaşır. Poliploidi olayı hemen hemen tamamen bitkilere özgü bir olaydır. Gerçekte, çiçekli bitkilerin yaklaşık **1/3'ün** poliploidi olduğu tahmin edilmektedir. Graminelerde (buğdaygillerde) bu oranın **% 70'e** kadar ulaştığı düşünülmektedir. Ekmeklik buğday (*Triticum aestivum*), kompleks orijinli bir **hexaploid (6n)** olup 20.000'den fazla kültür varietesi bulunmaktadır. Buğdayın total kromozom takımı üç ayrı genomun her birinden iki kromozom takımını içermektedir. (A, B ve D). Dolayısıyla ekmeklik buğdayın genom formülü **AABBDD**'dir. Her genomun 7 farklı kromozomdan yapılmış olması nedeniyle, buğdayın somatik hücreleri 14 (AA için) + 14 (BB için) + 14 (DD için) = **42** kromozom içermektedir.



Şekil 9 – 9: Nicotiana allopolploidilerinin somatik hücre hibridizasyonu tekniği ile paraseksüel olarak elde edilmesi. a) Ebeveyn olarak seçilen tütün türlerinden alınan hücrelerin çeperlerinin enzimler yardımıyla eritilip uzaklaştırılması. b) Elde edilen protoplastların füzyon yapmak üzere $NaNO_3$ çözeltisi içeren ($NaNO_3$ füzyonu teşvik etmektedir) besiyerine alınması. c) Füzyon olayı ile oluşan allopoliploidi hibridlerin santrifujlenip sadece hibridlerin gelişmesine olanak veren selektif bir besiyerine alınmaları. d) Poliploidlerin gövde ve yaprak oluşturması. e) Poliploidi fideciklerin ebeveynlerden birine aşılanması ve çiçeklenmesi. f) Fertil tohumların çimlenmesi (Bahçeci ve Batat'a göre Smitten 1984'ten).

Buğdayın A, B, D genomları birçok genetik benzerliğe sahip olması nedeniyle **homeolog**dur. Üç genom arasındaki yakın ilişkiye karşın, buğdayda kromozom eşleşmesi diploid organizmalarındaki gibidir; yani sinapsis yalnızca gerçek homologlar arasında olur. Homeolog eşleşmesi **Ph** (pairing homeolog) olarak isimlendirilen ve 5B kromozomunun uzun kolu üzerinde bulunan bir gen tarafından baskılanır. Bu genin varlığında, mayoz sırasında yalnızca homologlar eşleşir. Bu genin yokluğunda ise, daha seyrek de olsa, homeologlar da eşleşir.

Çeşitli poliploidlerin orijini ve aralarındaki ilişkiler, diagramatik olarak **(Şekil 9–10)**'da gösterilmiştir.



Şekil 9 – 10: Çeşitli poliploidlerin orijini ve aralarındaki ilişkiler (Bahçeci ve Batat'a göre Strickberger, 1984'ten).

Yukarıda da belirtildiği gibi, hayvanlarda poliploidi XY eşey mekanizmasının işleyişini aksattığı için çok sınırlıdır. Örneğin tetraploid bir erkeğin eşey kromozomları XXYY şeklinde olup meydana getirdiği gametler XX, XY ve YY kromozom yapısındadır. Aynı türün dişilerinin eşey kromozoları XXXX şeklinde olup XX gametlerini verir. Bu gametlerin birleşmesiyle oluşan zigotlar XXXX, XXXY ve XXYY karyotipinde olacaktır. Bu zigotların gelişmesiyle oluşan bireylerden bazıları ne tam erkek ne de tam dişidir. Genellikle, bu tip bireyler aynı zamanda sterildir. Az da olsa, poliploidinin görüldüğü *curculionidae, crtemia, trichoniscus* gibi hayvanlarda patenogenez yoluyla çoğalma görülmektedir. Ancak, *anura* gibi bazı amfibi türlerinde otopoliploidiyle beraber eşeyli üreme de görülmektedir.

Allopoliploidi, hayvanlarda türler arası çaprazlamanın çok az olması nedeniyle oldukça sınırlıdır. Bu tip melezlemelerde ortaya çıkan gelişim bozuklukları bireyin yaşama şansını önemli ölçüde engellemektedir. Bazı melezlemelerde F_1 bireyleri (katır gibi) güçlü ve başarılı olsalar bile, kromozom sayılarını iki katına çıkarmayı başaramazlar. Buna karşılık bazı kertenkele, balık ve semenderlerde görülen poliploidler, genellikle partenogenetik olarak çoğalırlar.

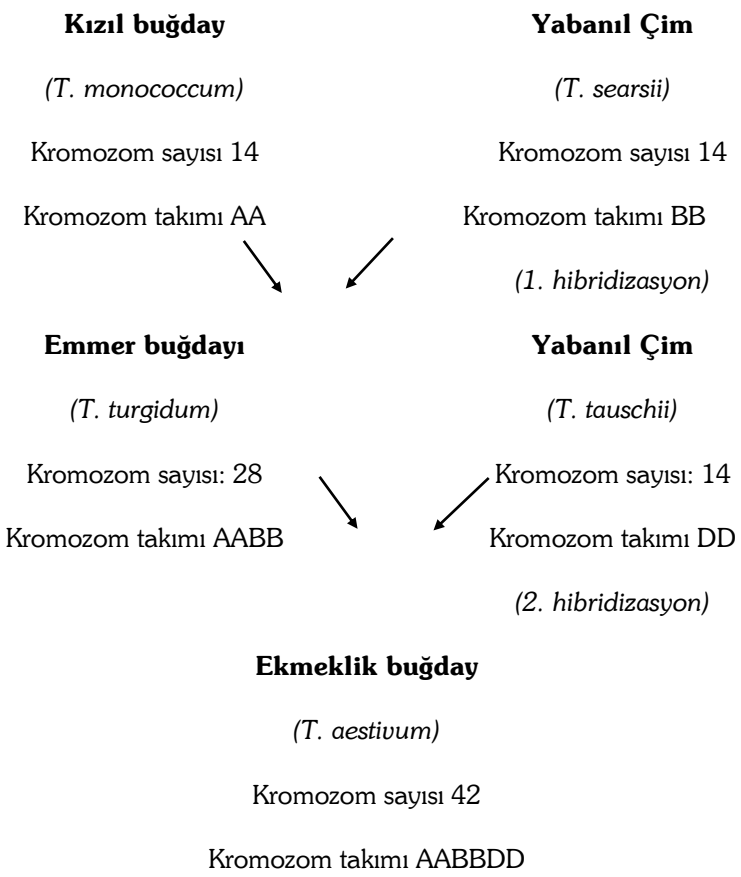
9.2.2.3. Poliploidi Yoluyla Yeni Türlerin Evrimi

Poliploidi yüksek organizasyonlu bitkilerin evriminde önemli bir mekanizma olmuştur. Çiçekli bitki türlerinin % 40'a yakınının poliploidi yoluyla meydana geldiği anlaşılmıştır. Poliploidi yoluyla evrimleşmenin en etkili özelliği, yeni türün uzun bir genetik değişim süresine gerek kalmaksızın bir ya da iki nesil sonra ortaya çıkmasıdır.

Poliploidi yoluyla evrimleşmenin bir örneği günümüzdeki ekmeklik buğday türünün (*Triticum aestivum*) gelişmesidir. *Triticum* genusu, çok sayıda farklı türü (species) içerir ki, bu türler kromozom sayıları 14, 28 ve 42 olan üç alt gruba ayrılabilir. 14 kromozomlu grup yabanıl ve küçük kızıl buğdayın (*triticum monoccum;* genomik formülü AA) kültür formlarnı içerir. 28 kromozomlu grup yabanıl ve emmer buğdayının (*triticum turgidum*; genomik formülü AABB) farklı varyetelerini içerir. Birçok genetikçi her grubun, bir sonraki grubun atası olduğunu kabul etmektedir.

Normal ekmeklik buğdayın gelişimiyle ilgili olarak önerilen evolusyoner yollardan biri Şekil **9 – 11**'de görülmektedir.

Şekil 9 – 11'de görüldüğü gibi, ekmeklik buğdayın gelişiminde iki ayrı hibridizasyon söz konusudur. Doğal koşullarda gerçekleşen birinci hibridizasyon, her ikisi de 14 kromozomlu olan yabanıl bir çim bitkisi ile **kızıl buğday** (*triticum monococcum,* AA), arasında şansa bağlı olarak meydana gelmiş çaprazlanmanın sonucudur; *T. searsii*, (BB) olarak da bilinen söz konusu bu yabanıl çim bitkisi, Güney Batı Asya'daki buğday tarlalarının inhabitantıdır. Birinci hibridizasyon sonucu, kromozom sayısı 28 olan amfidiploid **emmer buğdayı** (*triticum turgidum*, AABB) meydana gelmiştir. Yine doğal koşullarda gerçekleşen ikinci hibridizasyon, emmer buğdayı ile diğer bir yabanıl bir çim bitkisi arasında meydana gelmiş çaprazlamanın sonucudur; *T. tauschii* (DD) olarak bilinen bu ikinci yabanıl çim bitkisi türü ise Akdeniz bölgesi buğday tarlalarında yaygın olarak bulunmaktadır. Bu ikinci hibridizasyon sonucunda42kromozomlu **ekmeklik buğday**ın *(T. aestivum,* AABBDD) atası meydana gelmiştir.



Şekil 9 – 11: Triticum Genusunun (buğdayın) Evolusyonu. Her bir hibridizasyon, kromozon sayısının iki katına çıkartılmasından sonra fertil bir amfidiploidi oluşturmaktadır. (Elseth ve Baumgardner 1995'ten).

İki Amerikalı bilim adamı olan E.S. Mc Fadden ve E.R. Sears, emmer buğdayı (AABB) ile *T. tauschii*'yi (DD) başarılı bir şekilde hibridleyerek bu teoriyi destekleyen kanıtları elde etmişlerdir. Hibridlerde kromozom sayısının iki katına çıkarılmasını teşvik etmek için kolşisin kullanılmıştır. Sonuçta meydana gelen 42 kromozomlu amfidiploidin (AABBDD), ekmeklik buğdayın birçok özelliğine sahip olduğu görülmüştür. Bundan başka söz konusu bu amfidiploid, ekmeklik buğday ile kolay bir şekilde çaprazlanıp fertil hibritleri meydana getirmekteydi.

Örnek Problem 9 – 5: Kısa yulaf (*Avena brevis*)'in 14 kromozomu, Habeş yulafı (*avena abyssinica*)'nın 28 ve kültür yulafının da 42 kromozomu bulunmaktadır.

a) Yulaf serisinde temel genomik seti kaç kromozomun meydana getirdiğini belirleyiniz.

b) Genel (kültür) yulafta kaç genomik set (takım) bulunur?

Çözüm 9 – 5:

a) Kısa yulaf bu seride diploid, 2n = 14 görülmektedir; onun kromozom sayısı 2 ile tam olarak bölünür fakat 7'den daha büyük herhangi bir tam sayıya bölünemez. Böylece, temel genomik sette 7 kromozom vardır.

b) Adi yulaf bir hexaploid olup dolaysıyla kromozom sayısı 6 x 7 = 42'dir.

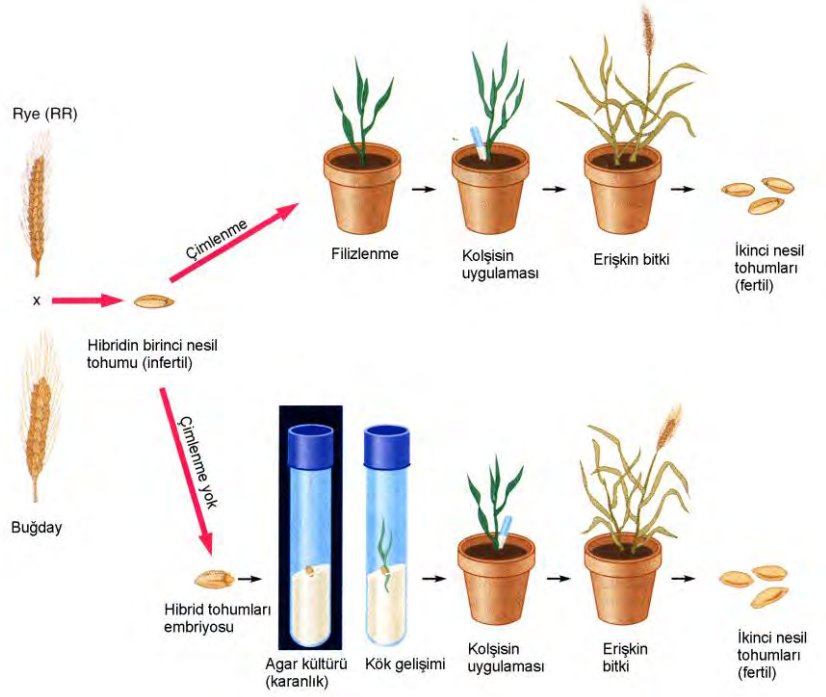
9.2.3. Kromozom Sayısının Deneysel Manipülasyonu

Giderek artan dünya nüfusunun beslenme gereksiniminin karşılanması için, geleneksel üretim yöntemlerinin yanında yeni üretim tekniklerinin de geliştirilerek hızla uygulamaya konması çok büyük bir önem taşımaktadır. Burada, kromozom sayısını değiştirmek suretiyle tamamen yeni ve muhtemelen daha verimli genetik varyetelerin yaratılması konusu tartışılacaktır. Böylesi bir araştırma monoploid (haploid)'lerin kullanılmasını ve deneysel tekniklerle poliploidinin meydana getirilmesini kapsar.

9.2.3.1. Allopoliploidilerin Deneysel Üretimi

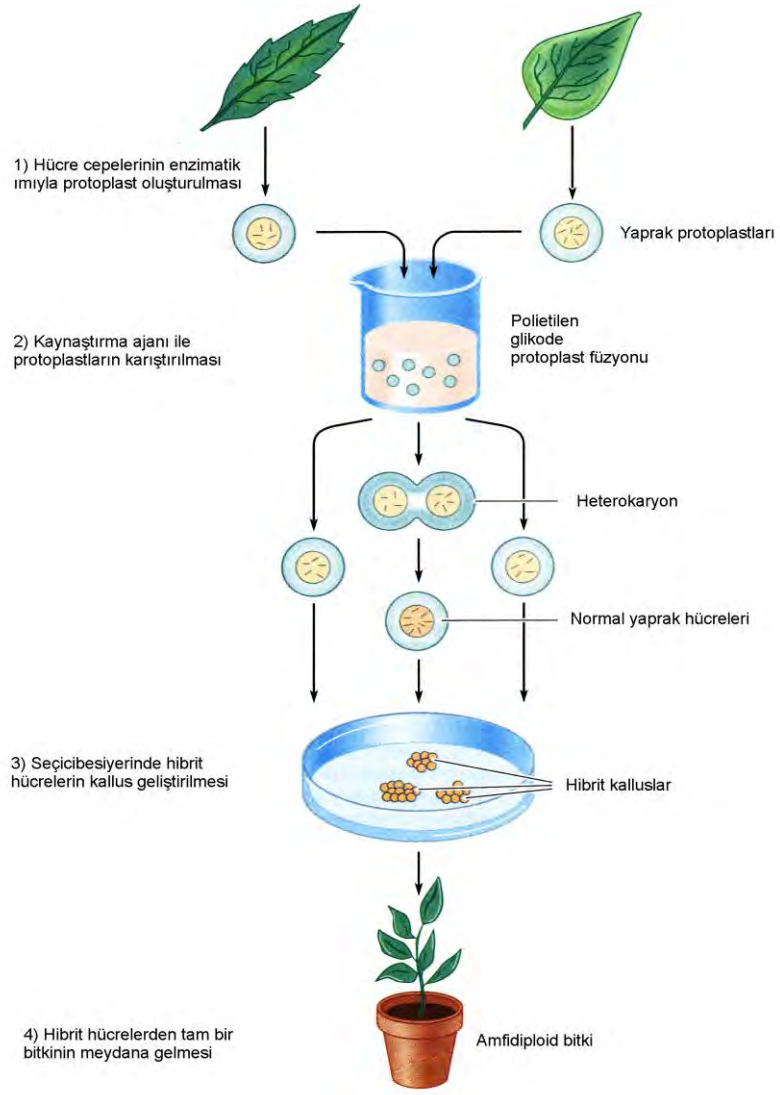
Günümüzde genetikçiler, farklı türlerin hibridlerinde kromozom sayısını iki katına çıkarmak için, **kolşisin** maddesini kullanarak allopoliploidileri rutin bir şekilde meydana getirmektedirler. Bu prosedür, buğday genusu olan *triticum* ve çavdar genusu olan *secale*nin hibridizasyonundan yeni bir genus olan *triticale*nin üretimiyle ilgilidir. Bu çaprazlamadan elde edilen birinci generasyonun tohumları, bunların bazıları filizlense bile, sterildir. Bununla beraber, eğer bu tohumlardan çıkan / gelişen sürgünlerin uçları kolşisin ile muamele edilince, kromozom sayısı iki katına çıktığı ve çiçeklerin gelişerek ferfil amfidiploid *triticale* bitkisinin tohumlarını meydana getirdiği görülmüştür (**Şekil 9–12).**

Yapay amfidiploidlerin laboratuvarda meydana getirilmesinin bir diğer tekniği de **protoplast füzyonu**dur **(Şekil 9–13)**. Bu teknikte farklı bitki türlerinin somatik hücreleri, bir enzim uygunlanmasıyla hücre çeperleri uzaklaştırılarak **protoplastlar**a dönüştürülür. Daha sonra bu protoplastlar, hücre füzyonunu (kaynaşmasını) stimule eden **polietilenglikol** adı verilen kimyasal maddenin bulunduğu bir ortamda tutulur.



Şekil 9 – 12: Amfidiploid triticalenin deneysel olarak üretimi (Elseth ve Baumgardner 1995'ten).

Bu yolla iki protoplast kombine edildiği zaman, onlar tek nukleuslu hibrid bir hücreyi meydana getirirler ve bu nukleus her iki atasal türden gelen kromozom takımının tamamını çerir. Kültürdeki hibrid hücrelerin rejenerasyonu ile daha sonra amfidiploid bitki meydan gelir. Bilindiği gibi, hayvansal hücrelerden farklı olarak bitki hücreleri, tam birçok hücreli organizmayı geliştirme kapasitesine sahiptirler. Bu süreçte, her bir hibrit protoplast önce hücre çeperini rejenere etmek için teşvik edilir ve farklılaşmamış bir hücre kümesi ya da **kallus**a dönüşür. Daha sonra, büyüme ya da gelişme ortamının bitkisel hormon düzeyleri ayarlanarak kallus dokusunun küçük bir fideyi geliştirmesi sağlanır. Bu fide, daha sonra kökleri, gövdesi, yaprakları ve çiçekleriyle erişkin bir bitkiyi meydana getirmek için kullanılır. Görüldüğü gibi, protoplast füzyonu sayesinde, doğal olarak çaprazlanmaları mümkün olmayan bitki türleri arasında hibrid meydana getirmenin önündeki engeller ortadan kaldırılmış olmaktadır.



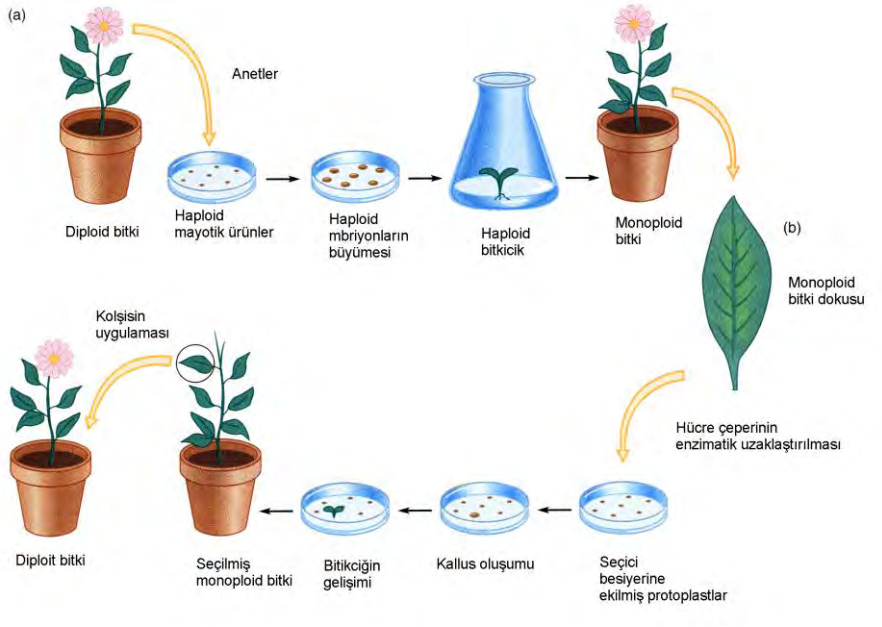
Şekil 9 – 13: Protoplast füzyonu tekniği ile amfidiploid bitkilerin meydana getirilmesi (Elseth ve Baumgardner 1995'ten).

9.2.3.2. Monoploidler ve Bitki Mühendisliği

Monoploidler, normal bir diploid (2n) türün kromozomlarının yalnızca haploid takımına (n) sahiptirler. Monoploidler, doğal olarak döllenmemiş gametlerden meydana gelirler (yaban arıları ve karıncaların monoploid erkek birey-

leri gibi) ve bunlar kendi diploid akranlarına göre hem daha küçük hem de daha zayıftırlar.

Monoploidler, bitki genetikçilerinin özel ilgi duydukları organizmalar olup araştırmacılar bunları, mutant ırkları izole etmek ve daha verimli varieteleri geliştirmek için kullanırlar. Monoploid bitkilerin haploid kromozom takımına sahip olması nedeniyle, resesif mutasyonlar derhal fenotipte ifade edilir ve hücre kültürlerinde çalışılabilirler. Monoploid bitki dokusundan türevlenmiş hücreler protoplastlara dönüştürülür ve uygun bir besiyerinde gelişmeleri teşvik edilir. Bunlar daha sonra, mutajenik bir madde ile muamele edilebilir ve bakteri hücrelerinde yapıldığı gibi genetik bakımdan yararlı olan özellikleri için taranırlar. Örneğin, eğer bitki, bazı bitki patojenleri tarafından meydana getirilen toksine karşı direnç gösterme özelliği gösteriyorsa, bu durumda tarama işlemi toksinin varlığında gelişebilen hücreleri ve dirençli **klonlar**ın seçimini kapsar. Monoploid hücre kültürlerinin gelişimi ve analiziyle ilgili prosedür **(Şekil 9 – 14)**'de görülmektedir.



Şekil 9 – 14: Bitki mühendisliği için monoploid hücre kültürlerinin kullanılması (a) Hücre kültüründe monoploid bitkinin gelişimi, (b) Monoploid hücre kültürlerinin kullanılmasıyla yeni bir diploid bitki varyetesinin oluşturulması.

Monoploid bitkiler ya **anter kültürü tekniğinin** uygulanmasıyla laboratuvarda diploid bitkinin mayotik ürünlerinden yapay olarak elde edilir **(Şekil 9-14a)** ya da diğer monoploidlerin kültürü yapılmış somatik hücrelerinden yeniden elde edilirler. Bu şekilde elde edilen monoploid bitkiler sterildir; çünkü bunlar bir kromozom takımından daha az kromozomlu gametleri meydana getirirler. Bununla beraber, onlar kolşisin uygulanmak suretiyle diploid dokuyu oluşturmak üzere teşvik edilirler **(Şekil 9-14b)**. Bu tür bir uygulamadan geçirilen doku, kimyasalın (kolşisinin) yokluğunda, vejetatif olarak çoğalır ve fertil diploid bitkiyi meydana getirir. Böylece, gelişen bitki, monoploid bitkinin bütün genleri için homozigot olur. Görüldüğü gibi, bu yöntem çok kısa sürede, stabil (dengeli) gerçek saf ırk hattının kurulmasında başarılı bir şekilde kullanılabilir.

9.3. Kromozom Yapısı Mutasyonları

Bir kromozom üzerinde yer alan çok sayıdaki gen, yalnızca kromozom sayısı değişimleriyle değil fakat kromozom yapısı değişimleriyle de genetik yapıda ve genetik bilgilerin ifadesinde bazı farklılıkları meydana getirilebilir. Bu olayda, kromozom sayısı aynı kalır fakat kromozomlardan bazı parçaların kaybolması, fazlalaşması ya da yeniden düzenlenmesi kalıtsal maddede bazı değişiklikler meydana getirir.

Bu gibi yapısal değişimlerin temeli, kromozomların kollarında ya da kromatidlerde meydana gelen kırılmalara dayanır. Bu kırılmalar kendiliğinden meydana gelebileceği gibi, çeşitli dış etkenler tarafından da oluşturulabilir. Hangi nedenle olursa olsun, meydana gelen kırılmalar sonucu oluşan serbest uçlar, üç farklı yoldan birini izler. Buna göre;

a) Kırılan uçlar, kırıldıkları yerlerden tekrar birleşerek orijinal kromozom yapısını yeniden oluşturabilir,

b) Kopan parçalar ayrı ayrı kalır ve sonunda sentormersiz parça kaybolur,

c) Bir kırılma sonucu oluşan uç, bir başka kırılma ile oluşan uçlarla birleşerek gen dizilişi farklı bir yapının ortaya çıkmasına yol açabilir.

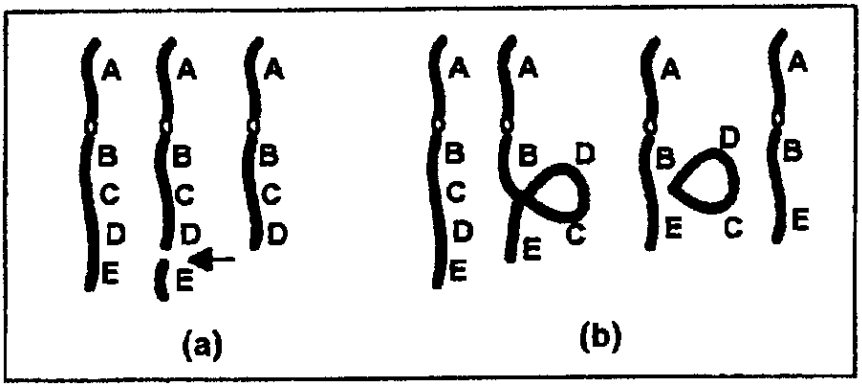
Kırılma sayısına, kırılmaların yerine ve kırılan uçların birleşme modeline göre birbirlerinden farklı yapısal değişimler ortaya çıkmaktadır. Aşağıda, bu yapısal değişimler ve onların genetiksel sonuçlar incelenecektir.

9.3.1. Yapısal Mutasyon Tipleri

Genellikle dört tip kromozom yapısı mutasyonu (aberasyonu) vardır. Bunlar **delesyon**lar/ **defisiyens**ler, **duplikasyon**lar, **inversiyon**lar ve **translokasyonlar**dır.

9.3.1.1. Delesyon ve Defisiyens

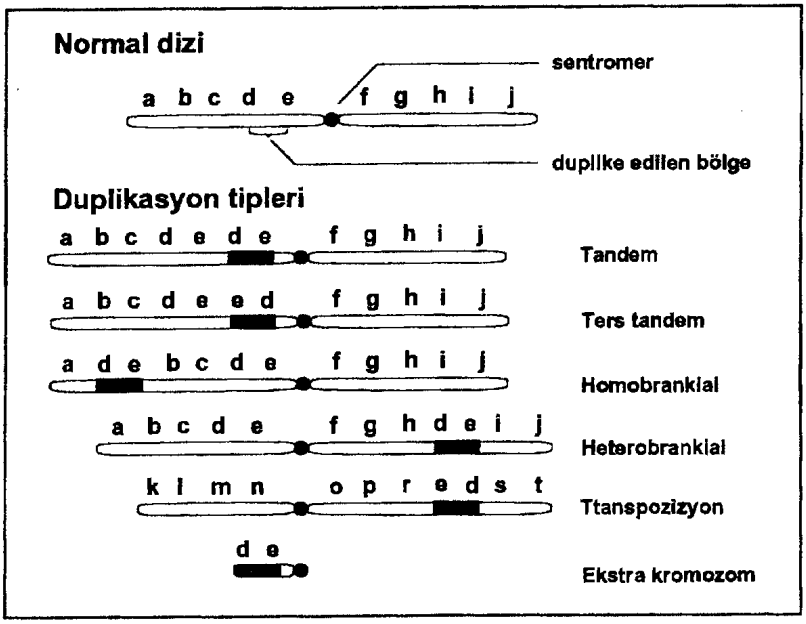
Delesyon, bir kromozomun herhangi bir segmentinin kaybedilmesidir. Ökaryotlarda delesyonlar, eğer kromozomun ucundan bir parça kaybedilmişse **terminal delesyon**, eğer kromozomun içinden bir parça kaybedilmişse **intersisyal delesyon/defisiyens** diye isimlendirilir **(Şekil 9 – 15)**.



Şekil 9 – 15: Delesyon oluşumu. a) Uçtan bir parçanın kaybolması, b) Aradan bir parçanın kaybolması (Oraler 1990'dan).

9.3.1.2. Duplikasyon

Bir kromozom segmentinin normalden fazla tekrar etmesine **duplikasyon** adı verilir. Bu olayda, delesyonun tersine kromozom parçası çoğalması vardır. Dolayısıyla duplikasyonlu kromozomları taşıyan hücrelerde bazı genler normalden fazla sayıda bulunur. Tekrar eden kromozom parçası aynı homolog üzerinde **(tandem)**, homolog olmayan bir başka kromozom üzerinde **(transpozisyon)** ya da ara sıra da olsa kendi sentromrine sahip bir ekstra kromozom halinde bulunabilir **(Şekil 9 – 16)**.



Şekil 9 – 16: Belirli bir kromozom bölgesinin (de) oluşturabileceği duplikasyon tipleri.

9.3.1.3.İnversiyon

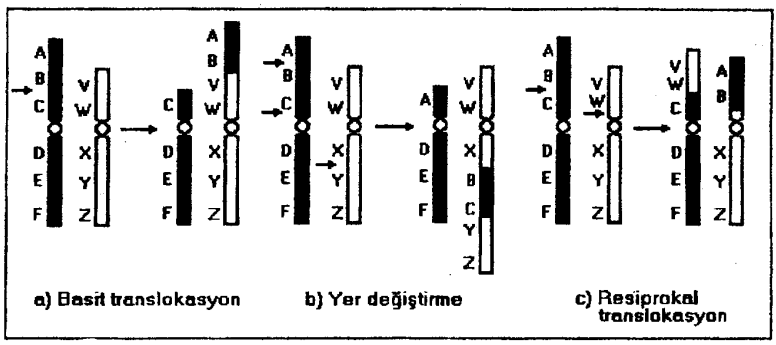
İnversiyon, bir kromozomun içinden kopan bir parçanın dönerek koptuğu yere ters yönde bağlanması olayıdır. İnversiyonda kromozomal materyal kantitatif olarak aynı kaldığı halde, genlerin sırasında meydana gelen değişiklikler farklı genetik sonuçlara yol açmaktadır. Krmozomal materyalin yeniden düzenlenerek genler arasında yeni kombinasyoların oluşması olayı, ilk defa, *drosophila melanogaster* ile *drosophila simulans*ın 3 nolu kromzomlarındaki gen dizilişlerinin karşılaştırılması sırasında gözlenmiştir.

Koptuğu yere ters dönerek yapışan segment sentromeri içeriyorsa **perisentrik**, içermiyorsa **parasentrik inversiyon**dan söz edilir.

9.3.1.4.Translokasyonlar

Kromozomun bir segmentinin, genom içerisinde tamamen farklı bir pozisyona transfer edilmesidir. Bu transfer sırasında, genetik materyal açısından önemli kazanç ya da kayıp olmaz. Ökaryotlarda daha yaygın olan translo-

kasyon tipleri, homolog olmayan kromozomlar arasında karşılıklı parça değişimi **(resiprokal translokasyon)** şeklindedir **(Şekil 9–17)**.

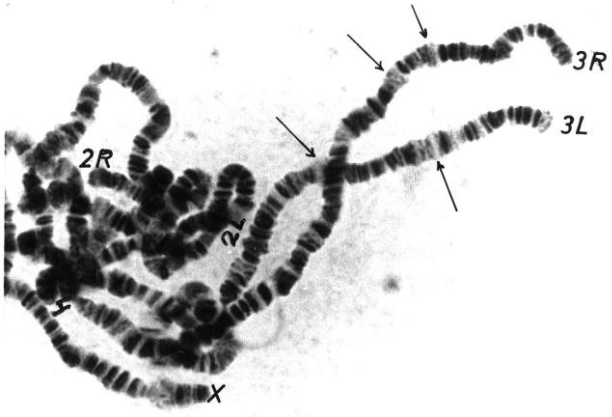


Şekil 9 – 17: Homolog olmayan iki kromozom arasında gerçekleşmesi muhtemel üç değişik translokasyon çeşidi. Kromozomlar üzerindeki oklar kırılma noktalarını göstermektedir.

Bu tür kromozomal aberrasyonlar diptera takımına ait böceklerin (sinekler, sivrisinekler vb.) larvalarının tükrük bezi gibi bazı dokularında görülen **politen kromozomlarda** en ayrıntılı şekilde çalışılmıştır. Politen kromozomlar nükleus bölünmesi olmaksızın kromozom materyalinin birçok kez arka arkaya bölünmesiyle oluşmuş ve normal kromozomlara göre çok daha kalın kromozomlardır. Her kromozomun duplike olmuş birçok ipliği kendi uzunluğu boyunca birçok kez spiralleşerek eşsiz bir bantlama modeli ortaya koyar **(Şekil 9 – 18)**.

Politen kromozomların homologları **somatik sinapsis** durumunda sıkı bir şekilde eşleşmiş durumdadır. Politen kromozomların bu üç önemli özelliği, yani onların büyüklüğü, farklı boyanma modelleri ve somatik eşleşmesi, genetikçilerin aberrasyon tiplerini tanımalarını ve kromozom üzerindeki kesin yerlerini teşhis etmelerini önemli derecede kolaylaştırmaktadır.

Politen kromozomlar üzerinde araştırılan aberrasyonlardan biri, *drosophila*daki bar göz duplikasyonudur. *Drosophila*nın yabanıl tipinde gözler yuvarlaktır. Yuvarlak göz karakterini oluşturan genlerin yer aldığı kromozom segmenti, tükrük bezi dokusundaki adıyla, **16A**'dır ve **X – kromozomu** üzerinde iki defa bulunması, yani duplikasyonu, gözlerin yuvarlaktan çubuk (bar) şekline değişmesine yol açar. Bar karakteri kısmi dominant bir özelliktir. Dişi sinekler bar duplikasyonu bakımından homozigot ya da heterozigot olabilirler. Erkekler ise tek bir X – kromozomuna sahip oldukları için homozigotturlar.



Şekil 9 – 18: Drosophila melanogasterin (meyve sineği) üçüncü instar larvalarının tükrük bezi hücrelerindeki politen kromozomlar. Koyu boyanmış kısımlar bantları, açık renkli bölgeler interbantları göstermektedir. Oklar ise, hafif puflaşan bantları işaret etmektedir. (Bahçeci 1980'den).

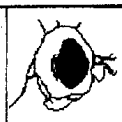
Bar sagmentini farklı sayıda ve homozigot ya da hetezigot durumda taşıyan dişi bireylerde çeşitli şekillerde göz karakteri ortaya çıkar **(Tablo 9– 4)**.

Tablo 9 – 4: *Drosophilada göz şeklini belirleyen bar segmentinin X – kromozomu üzerindeki sayısına bağlı olarak değişen faset sayısı ve göz biçimi*

Genotip (♀)	**Fenotip**	**16A Parçası Sayısı**	**Gözdeki Faset Sayısı**
B^+/B^+	Yabanıl (normal)	16A/16A	770
B^+/B	Hemi bar (Heterozigot)	16A / 16A 16A	358
B / B	Bar (Homozigot)	16A 16A/ 16A 16A	68
B^+ /BB	Ultra bar (Heterozigot)	16A / 16A 16A 16A	45
BB/BB	Ultra bar (Homozigot)	16A 16A 16A / 16A 16A 16A	24

Görüldüğü gibi, bar segmenti sayısının artışına paralel olarak, göz şekli de yuvarlaktan çubuk şeklini alacak biçimde daralmaktadır **(Şekil 9 – 19).** Bar segmetinin aynı kromozomda iki defa bulunması, gözdeki faset sayısında azalmaya yol açtığı için göz çubuk şeklini almaktadır. Homozigot bar gözlü

dişilerde, krosingover sonucu bazen X kromozomlarından biri bar segmentinden üç tane, diğeri ise bir tane taşıyabilir ve bunlar farklı gametlere geçebilirler. Bu gametlerin döllenmesiyle oluşan bireylerde gözler çok daha dar (ultrabar) olmaktadır **(Şekil 9–19)**.

Genotip	Fenotip	
B^+/B^+	Normal	
B^+/B	Hemi-bar (Heterozigot çubuk göz)	
B/B	Bar (homozigot çubuk göz)	
B^+/BB	Ultrabar (Het.) (Heterozigot ultraçubuk göz)	
BB /BB	Ultrabar (Hom.) (Homozigot ultraçubuk göz)	

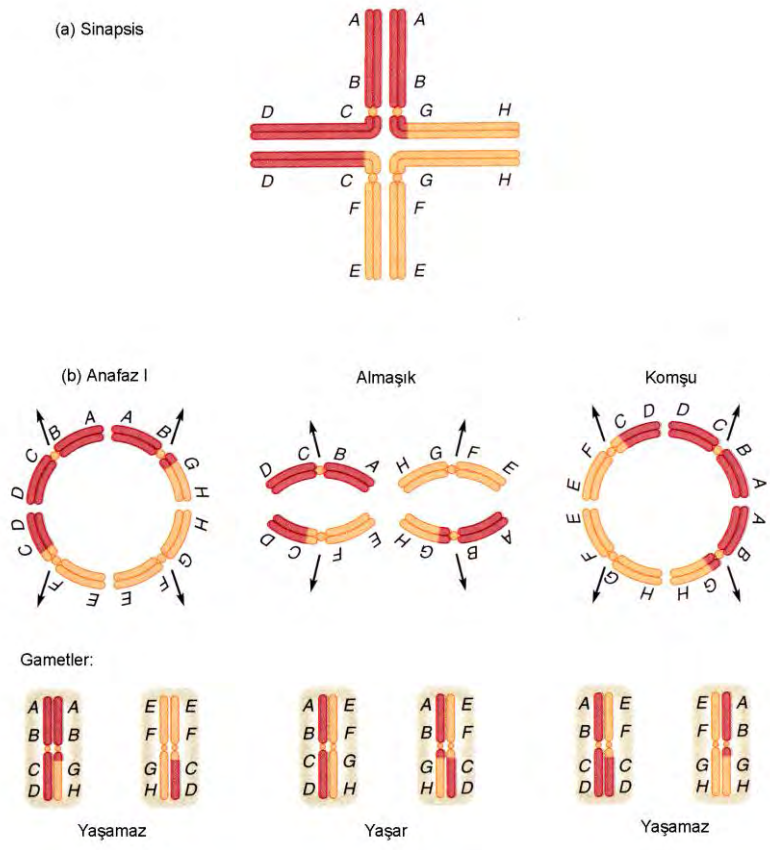
Şekil 9 – 19: Dişi drosiphilada X – kromozomunda bar (B) segmentinin sayısına bağlı olarak oluşan göz biçimleri (Bruns 1983'ten).

Birçok kromozom aberrasyonu yaşama yeteneğinin kaybına ya da steriliteye sebep olur. Örneğin, delesyonlar homozigot durumda çoğunlukla letaldir; çünkü asıl gen fonksiyonları kaybolmuştur.

Translokasyonlar çoğunlukla fertilitenin azalmasıyla sonuçlanır; bu azalma özelikle bitkilerde çokça görülür. Bu tür bitkilerde resiprokal transfüzyonlu kromozomlar, tipik bir şekilde yaşama yeteneği olamayan gametlerin oluşumuna sebep olmaktadır.

Translokasyon heterozigotlarında fertilitenin azaltılmasıyla ilgili kromozomal temelde **(Şekil 9 – 20)** görülmektedir. Translokasyon heterozigotlarındaki sinapsis **(Şekil 9-20a)**, iki anormal (aberrant) ve iki normal kromozomu oluşturan çapraz şekilli bir görünüm sergiler. Anafaz I'de kromozomların iki iki ayrılması 1/3 oranında farklı ayrışım modeli meydana getirir **(Şekil 9 –**

20b). Bu modellerin ikisi yaygın delesyonlu ürün ile duplikasyonlu ürün meydana getirir.

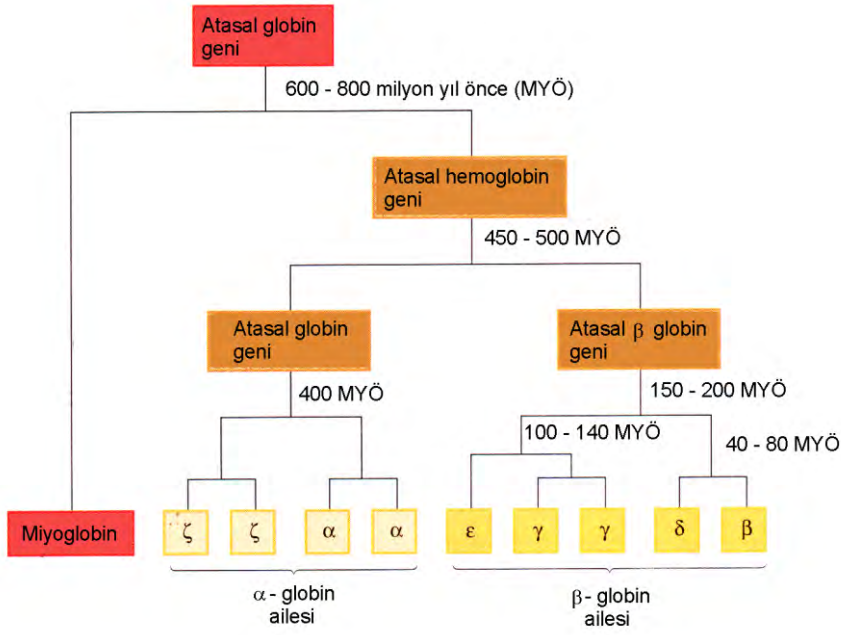


Şekil 9 – 20: Translokasyon heterozigotlarında yarı sterilitenin kromozomal temeli (a) Mayozun Profaz I safhasında sinaps yapmış kromozomların çapraz konfigürasyonu, (b) Anafaz-I'de heterozigotlarının gösterdiği üç ayrışım modeli (Elseth ve Baumgardner 1995'ten).

9.3.2. Yapısal Aberrasyonlar ve Evrim

Kromozom anormalliklerinin zararlı etkilerine karşın, kromozom yapısı değişimleri kuşkusuz evolusyonda önemli rol oynamıştır. Özellikle genetik maddenin kazanılması ve kaybedilmesinde **duplikasyonlar** ve **delesyonlar** önemli mekanizmalar olmuştur. Arka arkaya iki kez tekrarlanan DNA seg-

mentleri, benzer protein ürünlerini şifreleyen birbirinden farklı fakat akraba olan gen gruplarının ya da **gen familyaları**nın gelişimine sebep olmuştur. Hemoglobin genleri, tekrarlamalı gen duplikasyonunuyla, tek bir atasal diziden bir gen familyasının **(gen ailesinin)** nasıl meydana geldiğinin mükemmel bir örneğini sunmaktadırlar. **Şekil 9 –21**, insan **lemoglobin genlerinin** filogenetik şemasını ve bu gen familyasının **miyoglobin geninden** ayrılmasını göstermektedir. Orijinal α - β gen duplikasyonu yaklaşık 500 milyon yıl önce, diğer farklılaşmalarla birlikte, özellikle β - globin kümesi içerisinde olmuştur. Gen duplikasyonu bir kez meydana gelince, duplike kopyalar nükleotid sekansı bakımından farklılaşabilir ve farklı gen fonksiyonları gerçekleştirebilecek şekilde spesiyalize olur.



Şekil 9 – 21: İnsan hemoglobin genlerinin duplikasyon yoluyla evolusyonu.

İnversiyonlar ve **delesyonlar**, genlerin yeniden düzenlenerek yeni bağlantı (linkaj) ilişkilerini oluşturma mekanizmaları olarak evolusyonda çok önemli olmuşlardır. Bu tür düzenlemeler, bazen **pozisyon effekt** (yer durumu etkisi)'in sonucu olarak fenotipte önemli değişimlere öncülük ederler. Pozisyon effekt, bir genin kromozom üzerindeki yerinin değişimine bağlı olarak ifade edilmesinde (işleyişinde) ortaya çıkan değişikliktir. Örneğin, *drosophila*da resesif beyaz göz alleli için heterozigot olan dişi sinekler $\left(X^{w^+}X^{w}\right)$ normal

olarak kırmızı gözlüdür. Ancak, yabanıl tip allel (w^+) bir inversiyon sonrasında sentromere yakın bir yere getirilirse heterozigot göz rengi, benekli (ya da veriegat) olur.

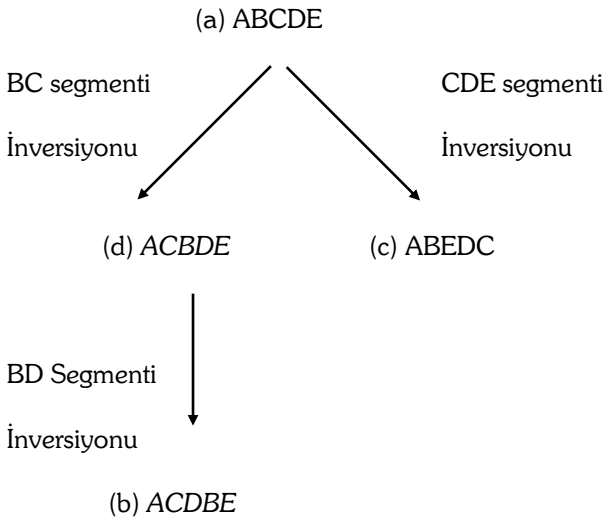
Örnek Problem 9 – 6: Bir türün dört ırkı, belirli bir kromozom üzerindeki **A**'dan **E**'ye kadar olan genlerin sıralanışı bakımından farklılık göstermektedirler ve onların sözkonusu kromozomdaki gen sıraları

a) ABCDE, b) ACDBE, c) ABEDC, d) ACBDE

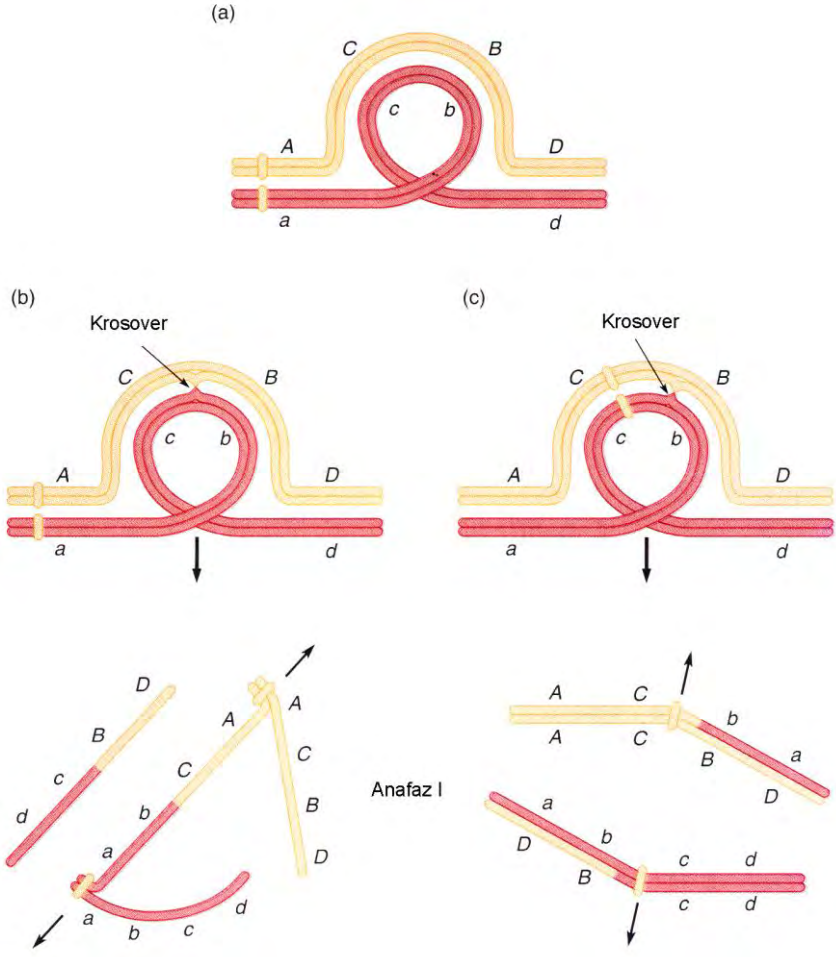
şeklindedir.

(a) ırkı en ilkel olanıdır ve diğerlerinin ortak atası olduğuna inanılmaktadır. İnversiyon olayları açısından (b), (c), (d) ırklarının, (a) ırkından köken aldıklarını açıklayınız.

Çözüm 9 – 6: En muhtemel olasılık şu olur:



İnversiyonların, **krosingover supresörleri** olarak etki etme yetenekleri de önemli evolusyoner dallanmalara sebep olmuştur. Krosingover supresörü terimi, inversiyonların allel olmayan genlerin rekombinasyonu üzerine inhibitör (engelleyici) etkilerini tanımlamak için kullanılır. Genetikçiler, anormalliğin, kromozomun ters dönmüş kısmı içerisindeki krosingover ile girişim yaparak onu engellediğini düşünmektedirler. Fakat bu engelleme olmaksızın da, onun yerine inversiyon heterozigotları, bu gibi krosingoverler olduğu zaman fonksiyonel olmayan mayotik ürünleri oluşturmaktadır.



Şekil 9 – 22: İnversiyonların krosingover üzerine etkileri.

İnversiyonların krosingover üzerine olan etkilerinin krozomal temeli **Şekil 9-22**'de gösterilmiştir. Kromozomun inversiyona uğramış segmentindeki genler birlikte kalıtılır ve **super gen** olarak isimlendirilir. İnversiyonlar genlerin belirli kombinasyonlarının daha az adaptif genlere bölünmesini engelleyen mekanizma olarak hizmet eder.

9.3.3. Karyotip Analizi ve Anormal Karyotiplerin Tanımlanması

Daha önce de belirtildiği gibi, gen mutasyonları çoğunlukla genetik çaprazlamalar ve moleküler tekniklerle analiz edilmektedir. Ancak, bir ökoryatik hücre kromozomu mutasyona uğramışsa, mutasyonun yapısı ve kromozomal lokasyonu, mutant hücrenin **karyotipinin çalışmasıyla** veya **kromozom komplementasyonuyla** ortaya konabilir.

9.3.3.1. İnsan Karyotipinin Analizi

Geçen 40 yıl içerisinde geliştirilen bazı yeni boyama teknikleri, insan kromozomlarının çalışılmasına tamamen yeni olanaklar getirmiştir. Genel olarak, **kromozom bantlaması** olarak isimlendirilen bu teknikler, kromozomun değişik bölgelerinin farklı şekillerde boyanmasına olanak vermektedir ve bu sayede genomdaki her bir kromozomun teşhis edilmesi mümkün olmaktadır. Hatta bazı durumlarda, spesifik kromozomlar ya da aberrasyonla ilgili kromozom parçaları bile tanımlanabilmektedir.

Tablo 9-5'te, kromozom bantlamasında kullanılan boyama tekniklerinden bazıları özetlenmiştir.

Günümüzde, bu tekniğin modifikasyonları erken metafaz veya geç profaz hücrelerine uygulanarak daha ince kromozomal ayrıntıların incelenmesi de gerçekleştirilmektedir. Bu yüksek ayrışımlı **G – bantlaması** yöntemi, insan karyotipinde yaklaşık 200 spesifik bandın teşhis edilmesine olanak sağlamıştır.

Kromozom bantlamasında kullanılan ve en başarılı sonuçların alınmasını sağlayan boyalardan biri **quinacrine mustard**dır. Bu boya kromozom üzerinde çeşitli parlaklık dereceleri gösteren **fluoresans bantların** meydana gelmesini sağlar. Bu bantlara **Q – bantları** adı verilir.

Bu bantlama modelleri insan kromozom takımının her bir üyesi için özeldir. Bu nedenle, kesin teşhis ve karyotip yapımında bu bantlaşmanın önemi büyüktür. Ancak, Q – bantlaması tekniğinin bazı dezavantajları da vardır. Bunların en başında fluoresansın sürekli olmayışı ve dolayısıyla bu bantların mikroskop altında uzun süre gözlenemeyişidir. Bu dezavantajlar Giemsa boyası karışımını kullanarak giderilebilir.

Tablo 9 – 5: *Genetikte en yaygın şekilde kullanılan dört farklı kromozom bantlaması tekniği*

Bantlama tekniği	Kromozomların görünüşü
G – bantlaması: Metafaz yayma preparatları, kromozomal proteinleri parçalayan enzimle muamele edilir; Giemza boyasıyla boyanır ve bantlanmanın modeli ışık mikroskobunda incelenir.	Koyu boyanmış G – bantları görülür.
Q – bantlaması: Metafaz yayma preparatları, quinacrine mustard ile muamele edilir; oluşan fluoresan bantlama modeli özel bir altraviyole ışık mikroskobunda incelenir.	Ultraviyole ışığıyla aydınlatılınca parlak fluoresan bantlar; G –bantları ile aynı koyulukta görülür.
R – bantlaması: Metafaz yayma preparatları yüksek ısıda ısıtılarak DNA'nın kısmi denatürasyonu sağlanır, Giemza boyası ile boyanır ve ışık mikroskobunda incelenir.	G – bantlı kromozomlardaki parlak bantlara tekabül eden koyu boyanmış R bantları.
C – bantlaması: Metafaz yayma preparatlarında kromozom kollarından (sentromerik bölgeden değil) DNA'nın çıkarılması için kimyasal uygulama; Giemza ile boyama ve mikroskopta inceleme.	Kromozomun sentromerik bölgesinin koyu renkli C – bandı ile boyanması ki bu bandlar konstitutif heterokromatine tekabül eder.

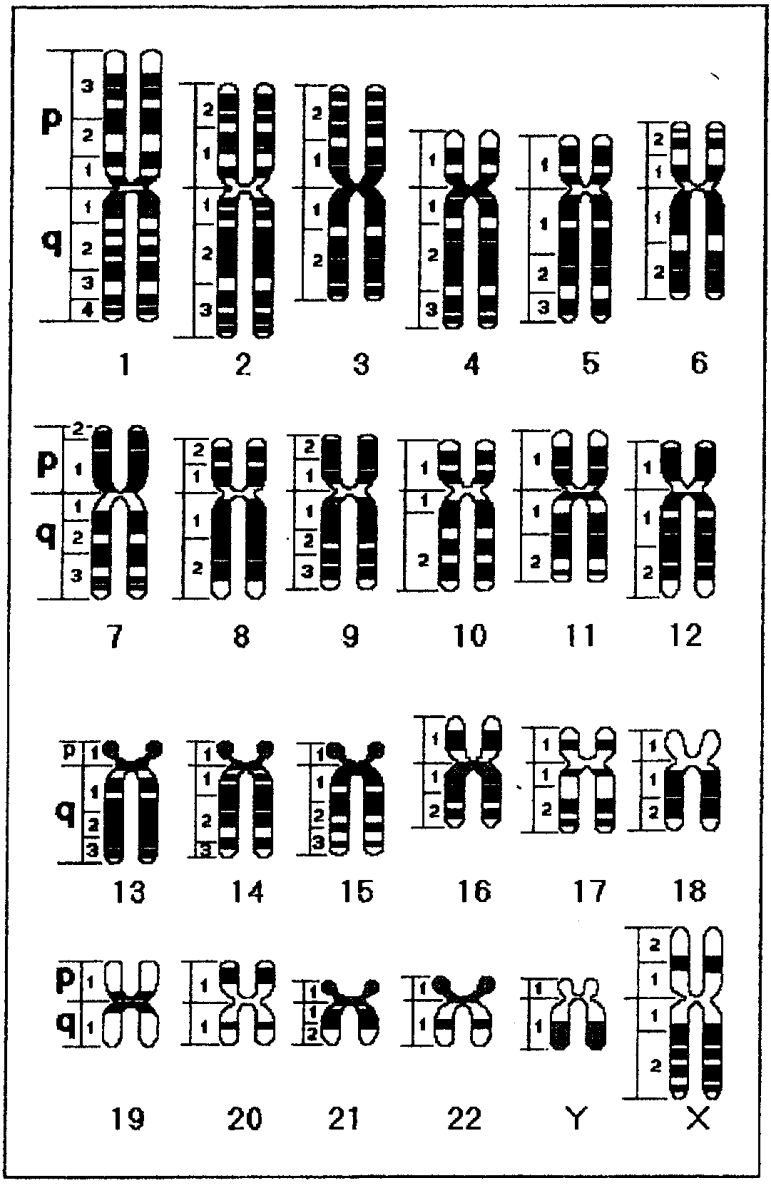
Tabloda da görüldüğü gibi, en çok kullanılan tekniklerden biri **G bantlaması yöntemi**dir. Bu yöntemde, kromozomlar tuz solusyonunda ısıtıldıktan ve kromozomal proteinleri parçalayan bir enzimle muamele edildikten sonra **giemza boyası** (bazık boyaların bir karışımı) ile boyanır. Bu yöntem, boyanın bazı kromozom bölgelerine tercihen bağlanmasını sağlar ve böylece eşsiz bir G - bant sekansı ortaya çıkar. Bu bantlar daha sonra ışık mikroskobu altında incelenir. Bu inceleme sırasında, her kromozoma homoloğu ile birlikte bakılır ve karyotip çıkarılırken homologlar yan yana getirilir **(Şekil 9–23)**.

Ayrıca, kromozomlar üzerinde meydana gelen yapısal değişmeler de aynen Q – bantlamasında olduğu gibi açıkça saptanabilir. Bu durumda daha hafif olarak boyanırlar. Hafif boyanan bu bant modelleri G – bantlarının tersi oldukları için bunlara da **reverse** ya da **R bantları** denilir. **Şekil 9–23**, insan kromozom takımında Q – G – ve R – bant modellerini diagmatik olarak göstermektedir.

Sitogenetikçiler, G – bantlaması tekniği ile meydana getirilen bantların teşhisi için konvansiyonel bir yöntem geliştirmişlerdir. Buna göre, her kromozomun kısa kolu küçük **p** harfiyle, uzun kolu ise küçük **q** harfiyle tanımlanır. Ayrıca her kol sentromerden başlayıp kromozomun ucuna doğru numaralanmış

bölgelere bölünür. Bu bölgelerin sınırları, kromozomların ya da büyük bantların kolayca teşhis edilebilen özelliklerine dayanılarak belirlenir. Bir bandı, dört parçadan ibaret bir şifre (kod) ile tanımlamak mümkündür. Bunlar, **kromozom numarası, segment** (p veya q), **bölge numarası** ve bölge içerisindeki **bant numarası**dır. Örneğin, insan kromozomlarının G – bantlaması yaymasında **8q2,3** kodu (şifresi), 8. kromozomun uzun kolunun (q) 2 nolu bölgesindeki 3 nolu bandı ifade etmektedir **(Şekil 9–23)**.

Kromozom bantlamalarının uygulamada kullanıldığı alanlardan biri **taksonomi**dir. Morfolojik ve fizyolojik bakımdan yakın taksonomik akrabalıkları olan türlerin kromozomlarında benzer bantlaşma modellerinin olacağı düşünülebilir. Konuyla ilgili en ilginç bulgulardan biri, kromozom sayısı 2n = 46 olan insanın (*homo sapiens*) bantlanmış karyotipi ile her üçünün de kromozom sayısı 2n = 48 olan şempanze (p*an troglodytes*), goril (*gorilla gorilla*) ve orangutan (p*ango pigmaeus*)'un karyotipleriyle karşılaştırılmasından elde edilmiştir. Burada sözü edilen dört karyotipin bazı kromozomları evrimsel bakımdan stabildir. Örneğin, insanın 1 nolu otozomu diğer üç türün 1 nolu otozomuna yakın bir benzerlik gösterir. İnsanın 3 nolu otozomu gibi diğer bazı kromozomlar da hepsinde benzerlik gösterir fakat orangutanda bu benzerlik çok daha fazladır. Öte yandan, insanın 2 nolu otozomonunun, kuyruksuz maymunun akrosentrik olan **12** ve **13** nolu kromozomlarının kaynaşmasıyla oluştuğu da bantlama çalışmaları sonucu anlaşılmıştır; bu durum bize üç kuyruksuz maymunun 48 olan diploid kromozom sayısının insanda niçin 46'ya indiğini de açıklamaktadır.



Şekil 9 – 23: İnsanda bir erkeğin kartotipinde Q – G-, ve R – bantlarının diagramatik gösterilişi (Burns 1983'ten).

9.3.3.2. Anormal Karyotiplerin Tanımlanması

Kromozom mutasyonlarıyla ilgili bilgi birikimi, anormal karyotiplerin tanımlanması için yeni bir sistemin tasarlanmasını gerekli kılmıştır. Bu sisteme göre oluşturulacak karyotipte (1) kromozomların numarası, (2) eşey kromozomların numarası, (3) belirli bir kromozomun varlığı ya da yokluğu (+ veya – işaretiyle) ve (4) herhangi bir yapısal aberrasyonun tipi belirtilmelidir.

Kromozom yapısı değişimlerini belirtmek için **del** (delesyon), **dup** (duplikasyon), **inv** (inversiyon) ve **t** (translokasyon) sembolleri kullanılmaktadır. Örneğin, 5 nolu kromozomun kısa kolu delesyonlu olan bir kadınının karyotipi **46, XX, del (5p)** şeklinde gösterilir. Eğer yapısal anormalliğin daha ince ayrıntıları G – bantlaması gibi özel boyama teknikleriyle ortaya konmuşsa, bunlar da bazı semboller kullanılarak karyotipte gösterilebilir. Örneğin bir erkeğin 1 nolu kromozomunun uzun kolunun 21 nolu G bandı ile 31 nolu G bandı arasında bir delesyon olmuşsa, onun karyotipi **46, XY, del (1) (q^{21} q^{31})** şeklinde gösterilir.

Tablo 9-6'da, insanlarda en iyi bilinen kromozom aberrasyonlarının bazılarının listesi verilmiştir. Bu aberrasyonlardan en yoğun çalışılmış olanlardan biri **translokasyonlu down sendromu**dur. Translokasyonlu down sendromu, bilinen genel trizomi 21 formundan farklıdır. Bu formda, 14 nolu kromozomun kopyasından daha uzun bir kromozom bulunur ki, ona 21 nolu kromozomun bir kopyası transloke olmuştur. Dolayısıyla, böyle bir kişide 46 kromozom bulunmasına karşın 21 nolu kromozomun üç kopyası vardır. Translokasyon down sendromunun hemen her örneğinde, ebeveynlerin biri translokasyon taşıyıcısı olup 45 kromozoma sahiptir; buna, 21 nolu kromozom, 14 nolu kromozomun bir kopyası ve merkezi füzyon sonucu meydana gelen 14 – 21 kromozom kombinasyonu dâhildir.

Tablo 9 – 6: *İnsanlarda iyi bir şekilde tanımlanmış bazı kromozom anormallikleri.*

Kromozom anormalliği	**Meydana getirdiği anormallik**	**Başlıca belirtileri**
46, del (5p)	**Kedi Çığlığı Sendromu**	Mental gerilik, mikrosofali, geniş bir yüz, kedi çığlığı şeklinde ses çıkartma, kısa yaşam süresi.
46, del (4p)	**Wolf –Hirschorn Sendromu**	Mental gerilik, birbirinden uzak gözler, küçük alt çene, yarık damak; kalp, akciğer ve iskelet anormallikleri, kısa yaşam süresi
46, del (15) (q^{11} q^{13})	**Prader – Willi Sendromu**	Mental gerilik, kısa boy, kaslarda zayıflık, az gelişmiş gonadlar ve genital organlar, davranış bozukluğu
46, del (11) (p^{13})	**WAGR Sendromu**	Böbreklerde tümör (Wilms tümörü), gonodlarda tümör (gonadoblastoma), irisin olmaması, belirsiz genitalia ve mental gerilik.
46,-14,+t (14,21)	**Translokasyonlu Down Sendromu**	Kısa boy, yuvarlak yüz ve geniş kafa, üst göz kapağında deri katlanması ve mental gerilik.
46, t(9;22) ($q^{34}q^{11}$)	**CML (Kronik Miyelojen Lösemi)**	Genişlemiş karaciğer ve dalak, anemi, kemik iliğinde granülositlerin kontrolsüz çoğalması.
46, t(8;14)	**Burkit Lemftoması**	B lemfositleri, malignasisi, çene kemiklerinde ve abdominal organlarda katı tümörler.

DOKUZUNCU BÖLÜMLE İLGİLİ SORULAR VE PROBLEMLER

9.1. Aşağıdaki terimleri tanımlayınız ve eşleştirilmiş terimler arasındaki farkları belirtiniz.

a) Mutasyon ve mutant

b) Spontan mutasyon – yapay mutasyon

c) Germinal mutasyon ve somatik mutasyon

d) Prototraflar ve auxotroflar

9.2.* Tay Sachs hastalığı tedavi edilemeyen letal br anormallik olup otozomal resesif bir özellik olarak kalıtılmaktadır. Bir çiftin bu hastalıktan ölen bir çocukları doğmuştur.

a) Onların ilk doğan çocuklarının bu hastalığa sahip olma olasılığı nedir?

b) Eğer hem kadın hem de kocanın kan testleri onların Tay – Sachs allelinin taşıyıcısı olduğunu göstermişse, (a) şıkkındaki sorunun cevabı ne olur?

9.3.* Gerek çekirdeksiz portakal gerekse tatlı elmanın her ikisi de somatik mutasyon sonucu olarak meydana gelmiştir. Her bir durumda, spontan mutasyon ardışık mitotik bölünmeler vasıtasıyla tek bir hücrede olur ve mutant tipin karakteristiklerine sahip tam bir dal meydana gelir. Gerek çekirdeksiz portakal gerekse tatlı elma, günümüzde yaygın bir popülariteye sahiptir.

Bu tür ürünler hayvanlarda çok nadirken, bitkilerde somatik mutasyon ürünlerinin avantajlı olmasını sağlayan nedir?

9.4. ***Drosophila melangorster*in bir saf ırkında (kırmızı gözlü), ara sıra bir gözü kırmızı ve diğer gözü beyaz olan erkekler meydana gelmektedir. (Söz konusu ırkta bu tip dişiler asla bulunmamaktadır).**

Bu anormalliğin genetik temelini açıklayınız.

9.5. **Her bir basamağı 1, 2, 3, ve 4 nolu genlerle kontrol edilen** $A \xrightarrow{1} B \xrightarrow{2} C \xrightarrow{3} D \xrightarrow{4} E$ **reaksiyonunu göz önüne alınız. Her bir gende meydana gelecek mutasyonların enzim aktivitesi, akümulasyonlar (yığılmalar) ve büyüme testleri konusunda etkilerinin ne olacağını açıklayınız. (Reaksiyonların *E. coli*'de olduğunu ve E bileşiğinin hücre büyümesi / gelişmesi için gerekli olduğunu kabul ediniz).**

9.6.* ***Neurospora*nın iki auxotrofik mutant ırkı, lösin amino asidini sentezleme yeteneğinden yoksundur. 1 nolu ırk, eğer besiyerine ya α - ketoizokaproik asit ya da lösin amino asidi hazır olarak eklenirse gelişmektedir. 2 nolu ırk, besiyerinde lösin olduğu zaman gelişmekte fakat α - ketoizokaproik asit olduğu zaman gelişememektedir.**

Lösin senteziyle ilgili reaksiyon basamaklarını diagramatik olarak gösteriniz ve mutant ırkların her birinde bloke edilen reaksiyon basamağını gösteriniz.

9.7.* ***E. coli*'nin dört auxotrofik mutant ırkı (1, 2, 3 ve 4), aynı metabolik yolun farklı basamaklarında farklı genetik bloklara sahiptirler; sözkonusu metabolik yol A, B, C, D ve E bileşiklerini kapsamaktadır. Bu bileşiklerin her biri mutant ırkların gelişmelerini destekleme kapasiteleri / yetenekleri bakımından test edilmiş ve sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir. ("+" = gelişmenin olduğunu, "-" = gelişmenin olmadığını göstermektedir).**

Mutant Irk	Destekleyici olarak kullanılan bileşik				
	A	B	C	D	E
1	+	-	+	-	+
2	-	-	+	-	-
3	+	-	+	+	+
4	-	-	+	-	+

Bu test sonuçlarına göre;

a) Söz konusu beş bileşiğin (A, B, C, D, E) metabolik yoldaki sırasını gösteriniz.

b) Her bir mutant ırkta bloke edilen spesifik basamağı belirtiniz.

9.8.* Kırmızı kan hücrelerinin orak şeklini almasına sebep olan HbS hemoglobinine benzeyen yeni bir mutant hemoglobin formunu (HbX) keşfettiğinizi varsayınız. Yapılan genetik analizler göstermiştir ki, HbS için homozigot olanlar ile HbX için homozigot olanlar arasındaki evlenmeler sonucu meydana gelen çocuklar fenotipik olarak normaldir, yani söz konusu hemoglobin hastalıklarının hiçbirine sahip değildirler.

HbX mutasyonunun hangi hemoglobin zincirinde (α ya da β) olduğunu açıklayınız.

9.9. Eğer insanların bir haploid kromozom komplementinde 100.000 gen varsa ve her gen için ortalama mutasyon hızı 10^{-5} ise, her genom için total mutasyon hızı ne olur?

9.10*. İleri mutasyon hızının genellikle geri mutasyon hızından niçin daha büyük olduğunu açıklayınız.

9.11. Histidine gereksinim duyan (his^-) ve aynı zamanda streptomisine dirençli olan (str^+) double mutant *E. coli* ırkının izolasyon prosedürünü anlatınız.

9.12*. 100 ml. lik besiyeri, başlangıç olarak, 4,0 x 10^4 mutant omayan bakteri hücreleriyle aşılanmışıtr. Bakteri hücrelerinin sayısı 1,6 x 0^5'e ulaştığı zaman, spesifiye edilmiş bir tipin mutantlarının frekansı ölçülmüş ve ölçümün değerinin 10^{-4} olduğu bulunmuştur. Geri mutasyonun ihmal edilebilir düzeyde olduğu, mutant ve yabanıl ırkların yaşama yeteneklerinin eşit olduğu kabul edilirse, hücre sayısı 3,2 x 10^5'e ulaştığı zaman,

a) kaç tane mutant hücrenin bulunacağı beklenir?

b) Bu sonuçlara göre mutasyon hızı nedir?

9.13. Steril bir tüpteki sıvı besiyerine, aktif olarak bölünen 10^5 tane His^+ hücresi aşılanmıştır. 12 saatlik büyüme / gelişme süresinden sonra, His^- hücrelerinin sayısı ölçülmüş ve onların sayısının 7 x 10^3 olduğu anlaşılmıştır. Eğer gerek His^+ ve gerekse His^- hücrelerinin bu besiyerinde iki katına çıkma süresi 72 dakika ise, His^+ hücrelerinden His^- hücrelerine doğru olan mutasyonun hızı nedir?

Kromozom Sayısı Mutasyonlarıyla İlgili Sorular ve Problemler

9.14. Aşağıdaki terimleri tanımlayınız ve çift olarak yazılmış olanların arasındaki farkları belirtiniz.

a) Anöploidi ve poliploidi

b) Monozomik ve trizomik

c) Mitotik nondisjuntion ve anafaz geri kalması

d) Otopoliploidi ve allopoliploidi

e) Homologlar ve homeologlar

f) Amfidiploid ve somatik doubling

9.15.* Belirli bir organizmanın haploid kromozom sayısı 12'dir. Bu türün monozomik bireylerinde kaç kromozom bulunmaktadır?

9.16.* Mısır bitkisinde, kırmızı alevron tamamen dominant "R" alleliyle ve renksiz alevron da resesif "r" alleliyle kontrol edilmektedir.

a) Genotipi **"Rrr"** olan trizomik bir bitkiden elde edilen polen, genotipi **"rr"** olan diploid bir bitkiyi döllemek için kullanılmaktadır. Yavru nesilde hangi fenotipik oranın meydana gelmesini beklersiniz? (**n+1** polenlerinin fonksiyonel olmadığını kabul ederek problemi çözünüz).

b) Poleni veren bitki ile yumurtanın genotipleri yukarıda verilenlerin tersi ise, a) şıkkındaki sorunun cevabı ne olur?

9.17. Down sendromu genel populasyonda 700 canlı doğumdan birinde görülür.

a) Down sendromunun tekerrür etme oranı (frekansı) 45 yaşındaki annelerin çocukları arasında yaklaşık 22 kere daha fazladır. Bu yaş grubundaki bir kadının Down sendromlu bir çocuğu doğurma şansı nedir?

b) 45 yaşındaki bir kadının Down sendromlu bir çocuğu doğurma ihtimali 20 yaşındaki bir kadına göre 60 kere daha fazladır. 20 yaşındaki bir kadının çocukları arasında Down sendromlu çocukların meydana gelme frekansı nedir?

c) Eğer 35 yaşın üzerindeki kadınların Down sendromlu çocukları doğurma frekansı % 60 fakat bütün çocukların sadece % 15'ini oluşturuyorsa, bu yaş grubundaki kadınların doğurduğu çocukların arasındaki Down sendromlu çocukların frekansı ne olur?

9.18.* Normal bir insandan alınan iki beyaz kan hücresi (akyuvar) anormal kromozom sayısına sahiptir. Bu hücrelerden biri 52 kromozomlu iken diğeri 69 kromozomludur. Bu hücrelerden hangisi anöploidi, hangisi poliploiddir?

9.19. Bir hayvanın üç farklı somatik hücresi incelenmiş ve onların kromozom saylarının 9, 62 ve 93 olduğu görülmüştür. Hücrelerin biri normal biri poliploidi ve diğeri de anöploiddir. Bu hayvan türünde genomik kromozom sayısı nedir?

9.20*. Normal ebeveynlerden doğan bir ikiz, bir istisna dışında her türlü özellik bakımında özdeş / eşit görünmektedir; söz konusu istisna ikizlerden birinin normal bir erkek ve diğerinin Turner sendromlu bir kız olmasıdır. Bu olayın muhtemel açıklaması nedir?

9.21. Defektif diş minesi insanlarda X'e bağlı dominant bir özelliktir. Klinefelterli bir kişinin ebeveynlerinin dişleri bozuk fakat kendisinin diş minesi normaldir. Non disjuntion (ayrılmama) hangi ebeveyinde ve mayozun hangi safhasında meydana gelmiş olur?

9.22. Spontan düşük insan fetüsünün karyotipinin 92, XXYY olduğu saptanmıştır. Bu karyotipin ortaya çıkması için zigotta ne olmuştur?

9.23. Spontan düşük bir insan fetüsünün 45 kromozoma sahip olduğu bulunmuştur.

a) Onun en muhtemel karyotipi nedir?

b) Eğer bu fetüs yaşasaydı, onun hangi genetik hastalığa sahip olduğu söylenirdi?

9.24. İnsanlarda renk körlüğü X'e bağlı resesif bir özelliktir. Renk körü bir erkeğin 45, X0 karyotipinde (Turner Sendromlu) bir kız kardeşi vardır ve bu kız da renk körüdür.

a) 45,X0 karyotipindeki çocuğun meydana gelmesine sebep olan nondisjunction (ayrılmama), annede mi yoksa babada mı olmuştur?

b) Buna nasıl karar verirsiniz?

9.25.* Emmer buğdayı 28 kromozomlu olup "A" genonundan 14 ve "B" genomundan da 14 kromozom içermektedir. Bu türde kaç farklı nullisomik mümkündür?

9.26.* İki gen çifti bakımından heterozigot olan bir ototetraploid (AAaaBBbb)'in kendileşdiğini varsayınız. Her bir gen çiftinin 2 : 2 ayrışım modeli gösterdiğini ve tam dominansinin olduğunu düşünerek yavruların ne kadarlık bir kısmının double resesif genotipe (aaaabbbb) sahip olacağına gösteriniz.

9.27. İlk yapay allotetraploid, Rus tarım bilimcisi G.D. Karpechenko tarafından 1930'lu yıllarda *raphanus sativus* (turp) ile *brassica oleracea* (lahana)'nın çaprazlanmasıyla meydana getirilmiştir. Bu türlerin her ikisinin de diploid kromozom sayıları 18'dir. Başlangıçta, F_1 bitkilerinin hemen hemen hepsi sterildi; fakat yavrular arasında nadiren tamamen fertil olan allotetraploidler de vardı ki bu "fertil F_1 bireylerini" Karpechenko *raphanobrassica* olarak isimlendirmiştir.

a) *R. Sativus X B. alorecea* çaprazlanması sonucu meydana gelen F_1'in koromozom sayısı nedir?

b) *Raphanobrassica*nın kromozom sayısı nedir?

c) Mayoz sırasında *raphanobrassica*da kaç tane bivalent oluşur?

9.27.* Saf ırk (homozigot) bir bitkinin istenilen birçok ticari özelliğe sahip olduğunu fakat belirli bir virüse karşı duyarlı olduğunu varsayınız. Bu bitkiden orijinal bitkinin istenilen ticari özelliklerini muhafaza eden ve aynı zamanda söz konusu virüse karşı dirençli olan yeni bir varyeteyi elde etmek için izlenmesi gereken prosedürü açıklayınız. (Sorunun cevabı için, kromozom sayısının deneysel manipülasyonları konusunu göz önüne alınız).

Kromozom Yapısı Mutasyonlarıyla İlgili Sorular ve Problemler

9.28. Aşağıdaki terimleri tanımlayınız ve çift olarak yazılmış olanların arasındaki farkları belirtiniz.

a) İntersisyal ve terminal delesyon
b) Tandem duplikasyon ve transpozisyon
c) Parasentrik ve perisentrik inversiyon
d) Sentrik füzyon ve resiprokal translasyon

9.29. *Drosophila melanogoster*inin dört ırkı farklı lokasyonlardan (bölgelerden) izole edilmiştir. Bunların 2 nolu tükrük bezi kromozomunun belirli bir bölgesinin bantlama modelleri aşağıdaki konfigürasyonlara sahiptir (her harf bir bandı göstermektedir).

a) abfedcghij
b) abcdefghij
c) abfehgidej
d) abfehgcdij

Bunlardan (c) şıkkındaki dizilişin atasal diziliş olduğunu kabul ederek diğer kromozoların evolusyoner gelişimlerini çıkarınız.

9.30. Niçin translokasyon heterozigotları yarı sterildir? Niçin translokasyon homozigotları tamamen fertildir? Eğer bir translokasyon komozigotu normal kromzomlu bir birey ile çaprazlanırsa, F_1'in ne kadarlık bir kısmının yarı steril olması beklenir?

9.31.* 46,XY kromozom yapısına sahip olan fakat Y kromozomunun kısa kolunun bir kısmını kaybetmiş çeşitli kadınların olduğu rapor edilmiştir. Bu çeşit kadınlar zayıf gelişmiş gonadlara sahiptirler ve sterildirler. Öte yandan, 46,XY kromozomunun uzun kolunun bir kısmını kaybetmiş bireyler de bilinmektedir. Fakat bu kişiler normal erkek görünümündedir. Bu bulgu erkeği belirleyen gen (veya genlerin) lokasyonuyla ilgili neyi ifade eder?

10. BÖLÜM

GEN BAĞLANTISI VE KROMOZOM HARİTALARININ YAPIMI

Bu kitabın 3. Bölümünde tartışılan kalıtımın kromozom teorisine göre, genler kromozomlar üzerinde yer almaktadır. Ayrıca, gerek bitki gerekse hayvan türlerinin hücrelerinde belirli sayıda kromozom (örneğin insan hücrelerinde 46, *drosophila* hücrelerinde 8, mısır bitkisinin hücrelerinde 20) fakat binlerce gen bulunmaktadır. Dolayısıyla, bir kromozom üzerinde çok sayıda gen yer almaktadır. Bir kromozom üzerinde yer alan genlere **bağlı genler** ya da **bağlantı grubu** adı verilmektedir. Mayoz bölünme sırasında, homolog kromozomlar birbirlerinden ayrılırken, aynı kromozom üzerinde yer alan bağlı genlerin bağımsız ayrışmaya maruz kalmadan yavru hücrelere birlikte aktarılmalarının gerektiği düşünülür. Böylece, bir kromozom üzerindeki genlerin birlikteliği **genetik linkaj** (**gen bağlantısı**) olarak ifade edilir.

Gen bağlantısı fikri, Mendel Yasalarının ikinci kez keşfedilmesinden 3 yıl sonra Sutton (1903) tarafından ortaya atılmıştır.

10.1 Mutlak ve Mutlak Olmayan Bağlantı

Lathyrus odoratus (burçak) bitkisinde, mor çiçek rengini kontrol eden **M** alleli kırmızı çiçek rengini kontrol eden **m** alleline ve uzun polen şeklini kontrol eden **U** alleli de yuvarlak polen şeklini kontrol eden **u** alleline dominanttır.

Bateson ve Punnet, mor renkli ve uzun polenli bitki ile kırmızı renkli ve yuvarlak polenli bitkiyi çaprazladıklarında, F_2'de beklenen 9 : 3 : 3 : 1 oranın-

dan önemli bir sapmanın olduğunu görmüşlerdir. Onların F_2'de elde ettikleri oranlar ile bu çaprazlamadan 9 : 3 : 3 : 1'e göre beklenen değerler aşağıdaki gibidir.

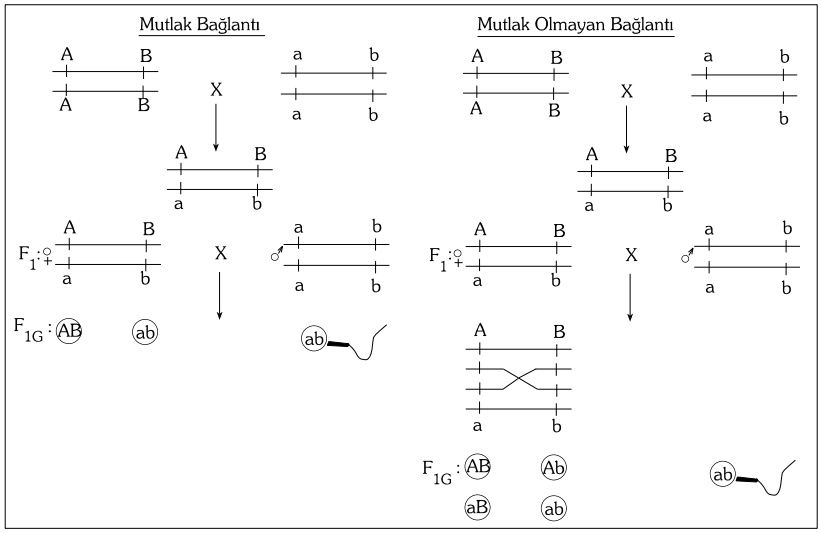
Fenotipik Gruplar	Gözlenen Sonuçlar	Beklenen Değerler
Mor – Uzun	296	242
Mor – Yuvarlak	19	80
Kırmızı – Uzun	27	80
Kırmızı – Yuvarlak	87	27

Gerçekten, bu tablodaki gözlenen sonuçlar için 9 : 3 : 3 : 1 oranına göre hesaplanan x^2 değeri 219, 27 olup bunun x^2 cetveline göre anlamı, gözlenen bu sonuçların 9 : 3 : 3 : 1 oranına kesinlikle uymadığıdır. Uygulanan x^2 testleri, bu sonuçların F_2 için beklenen başka ayrışım oranlarına da uymadığını göstermiştir. Bu nedenle Bateson ve Punnet, bu sapmayı **reduplikasyon hipotezi** ile açıklamaya çalışmışlardır. Bu hipoteze göre, gamet oluşumu sırasında **MU** ve **mu** allellerini içeren eşey hücreleri mitotik olarak çoğalmakta ve sayıca diğerlerinden daha fazla olmaktadır.

Bateson ile Punnet bu problemin çözümü için çalışırlarken, T.H. Morgan ve arkadaşları da *drosophila* mutantlarında bazı özellikler için beklenen ayrışım oranlarından sapmaların nedenlerini açıklamaya çalışmaktaydılar. Morgan, her ikisi de *drosophila*nın X – kromozomu üzerinde yer aldığı bilinen iki geni dikkate alarak olayı incelemiştir. Bu genlerin biri **beyaz göz mutasyonu**, diğeri de **küçük kanat mutasyonu** idi. Morgan yaptığı çaprazlama denemeleri sırasında, X– kromozomu üzerinde yer alan beyaz göz alleli ile küçük kanat allelinin yavru bireylere aktarılması sırasında bir arada kalma eğilimi gösterdiklerini saptamış fakat bazı X – kromozomlarının beyaz ve küçük kanat allellerinin yeni kombinasyonlarını meydana getirdiğini de belirlemiştir.

Morgan bu çalışmalarını yaptığı zaman kalıtımın kromozom teorisinden haberi vardı ve ayrıca, Jansens'in 1909 yılında yayımladığı **Amfibilerde Mayozun Sitolojik Açıklaması** isimli eserini de okumuştu. Jansens bu çalışmasında, kromozomların mayozun sinapsis evresinde (Profaz – I) çaprazvari konfigürasyonlar oluşturduğunu gözlemişti. Jansens bu çapraz konfigürasyonların her birini **kiazma** olarak isimlendirmiştir; kiazma noktalarında kromatitlerin kırıldığını ve tekrar birleşebildiklerini de ifade etmiştir. Bunun sonucu olarak da, dört kromatitten iki tanesinin eşit ve birbirlerine tekabül eden segmentleri (parçaları) karşılıklı olarak yer değiştirmektedir. 3. Bölümden de hatırlanacağı gibi, bu bir **krosingover** olayıdır.

Tüm bu bilgilerden hareketle Morgan, *drosophila* ile yaptığı kendi dihibrid çaprazlamaları sırasında dikkate aldığı gen çiftlerinin, aynı bağlantı grubunda yer aldıklarını ve beklenen F_2 oranlarındaki sapmanın **mutlak bağlantı** (kromozomlar arasında krosingover meydana gelmediğinde genlerin bir arada kalarak kalıtılması) 'dan kaynaklanabileceğini önermiştir. Demek ki, yeni kombinasyonların ortaya çıkması ise **mutlak olmayan bağlantı** (kromozomlar arasında krosingover meydana geldiğinde, bazı mayotik hücrelerde bağlantı gruplarının değişmesi)'dan kaynaklanmaktadır **(Şekil 10 – 1)**.

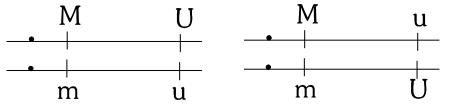


Şekil 10 – 1: Mutlak ve mutlak olmayan bağlantı ve gametler açısından sonuçları.

Bateson ve Punet'in denemesine tekrar dönülürse, M ve U genlerinin bağlı olup olmadıklarına bakılabilir. Bunun için, *lathyrus* bitkisinin **mor renkli ve uzun polenli** homozigot (saf) varyetesi ile **kırmızı renkli ve yuvarlak polenli** diğer bir varyetesinin çaprazlanması sonucu meydana gelen ve hepsi mor renkli - uzun polenli olan heterozigot F_1 bireylerinden bir tanesinin geri çaprazlamaya tabi tutulması gerekmektedir. Eğer bu çaprazlama sonucu meydana gelen F_2 bireylerinin açılımı 1 : 1 : 1: 1 şeklinde ise söz konusu M ve U genleri bağlı değildir; yok eğer F_2'nin açılım oranı 1 : 1 : 1: 1'den farklı ise M ve U genleri bağlı genlerdir.

Eğer iki gen birbirine bağlı ise, bunların her ikisi için de heterozigot olan bir bireyde, bu genler için iki diziliş şekli söz konusudur. Birinci dizilişte, iki genin dominant allelleri bir homolog üzerinde, resesif allelleri de diğer homolog üzerinde bulunabilir **(Cis durumu)**. İkinci dizilişte ise, birinci genin dominant alleli ile ikinci genin resesif alleli aynı homolog üzerinde ve birincinin re-

sesifi ile ikincinin dominantı diğer homolog üzerinde bulunabilir **(Trans durumu).** Aşağıda bu **cis** ve **trans** durumları görülmektedir.



cis durumu *trans durumu*

Artık, Bateson ve Punnet'in çaprazlaması, M ve U genlerinin bağlı genler olduğu da dikkate alınarak şu şekilde gösterilebilir:

$$P : \frac{MU}{MU} X \frac{mu}{mu}$$

G : MU ; mu

$$F_1 : \frac{MU}{mu}$$

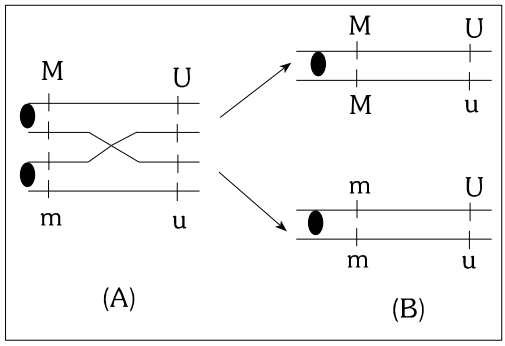
(Mor – uzun)

Eğer F_1 dölünün gametleri oluşurken krosingover meydana gelmezse, yalnızca iki çeşit gamet ortaya çıkacaktır ve bunların genotipleri de **MU** ve **mu** olacaktır. Bu durumda, F_1 bireylerinin geri çaprazlanmasıyla iki çeşit fenotipik grup meydana gelecek ve bunlar da ana – baba fenotipinde olacaklardır. Yani bu durumda genler arasındaki bağlantı mutlaktır. Ancak, F_1 dölünde bu iki gamet tipine ek olarak **Mu** ve **mU** genlerine sahip iki çeşit gamet daha oluşmaktadır (rekombinant gametler), ki bu durumda bağlantı mutlak değildir ve kromozomlar arasında krosingover meydana gelmiştir. F_1 neslinin dört çeşit gamet meydana getirmesi nedeniyle, F_2'de dört tip fenotip ortaya çıkmıştır. Aşağıdaki tabloda görüleceği gibi, bunlardan ikisi **atasal fenotipler** diğer ikisi de **rekombinant fenotipler** olup bunların frekansları eşit değildir.

Fenotipler	Genotipler	Fenotipik grup frekansları	
Mor – uzun	MU/mu	0,4375	Atasal Bireyler
Kırmızı – Yuvarlak	mu/mu	0,4375	0,875
Mor – Yuvarlak	Mu/mu	0,0625	Rekom. Bireyler
Kırmızı – Uzun	mU / mu	0,0625	0,125

Tabloda görüldüğü gibi, çifte heterozigot bireyler (Mu / mu ve mU/mu), genleri cis durumunda taşımaktadırlar. Yine tabloda görüldüğü gibi, ilk iki grubun kromozomları ebeveynlerindeki orijinalliklerini kaybetmeksizin bir araya gelmişlerdir. Son iki grubun kromozomları ise bir krosingover geçirmişler ve dominant alleller resesifleriyle yer değiştirmiştir. Yani M ve U genleri arasında krosingover meydana gelmiş ve bunun frekansı da 0,125 kadar olmuştur. Gözlenen bu krosingover frekansı, genler ister cis durumunda isterse trans durumunda olsun, her nesilde sabittir.

Genler arasındaki bağlantının kopmasını daha iyi anlayabilmek için mayoz bölünmenin diploten safhasında görülen **kiazma** oluşumuna bir kez daha bakmak gerekir. Eğer iki gen (M ve U) arasındaki bölgede bir kiazma oluşur ve sonuçta da bir krosingover gerçekleşirse, bu mayositten meydana gelecek olan dört monoploid hücrenin genotipleri **MU, mu, Mu** ve **mU** şeklinde olacaktır **(Şekil 10 – 2)**.



Şekil 10 – 2: Bağlı iki gen arasında krosingover oluşumu ve sonuçları. (A) bağlı M ve U genleri arasında krosingover oluşumu ve (B) kardeş olmayan kromatitlerin orjinaldeki cis durumunun trans durumuna dönüşü.

Eğer krosingover meydana gelmezse, meydana gelecek olan dört monoploid (haploid) hücreden iki tanesinin genotipi **MU** ve diğer iki tanesinin genotipi de **mu** şeklinde olacaktır. **Mu** ve **mU** genotipindeki gametlere **krosingoverli** ya da **rekombinant gametler**, **MU** ve **mu** genotipindeki gametlere de **orijinal** ya da **atasal gametler** denilir.

Bütün bu açıklamalardan anlaşılmaktadır ki Bateson'un reduplikasyon hipotezi yanlış fakat Morgan'ın gen bağlantısı görüşü çok daha doğrudur. Konu ile ilgili olarak yapılan başka çalışmalar, diploid bir organizmanın haploid kromozom sayısı ile onun bağlantı grubu sayısının aynı (eşit) olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, *drososophila*da dört bağlantı grubunun olduğu bilinmektedir ve onun dört çift (2n = 8) kromozomu vardır. Aynı şekilde, be-

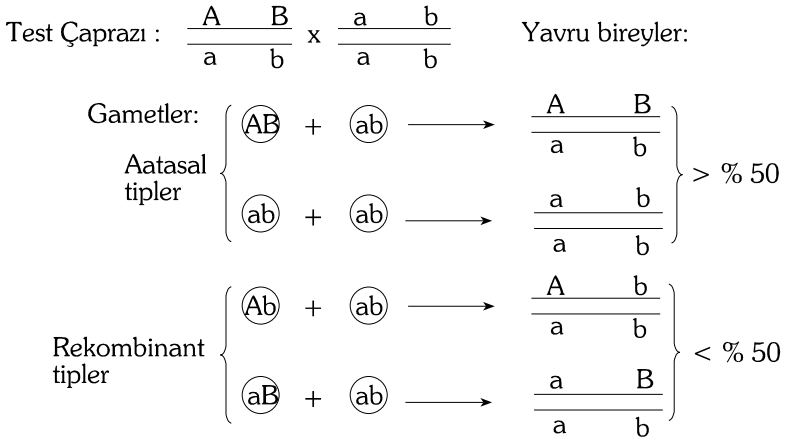
zelye bitkisinde yedi bağlantı grubu vardır ve onun yedi çift (2n = 14) kromozomu bulunmaktadır. Mısır bitkisinde on bağlantı grubu ve on çift (2n = 20) kromozom bulunmaktadır.

10.2. İki Gen Arasındaki Bağlantının Saptanması

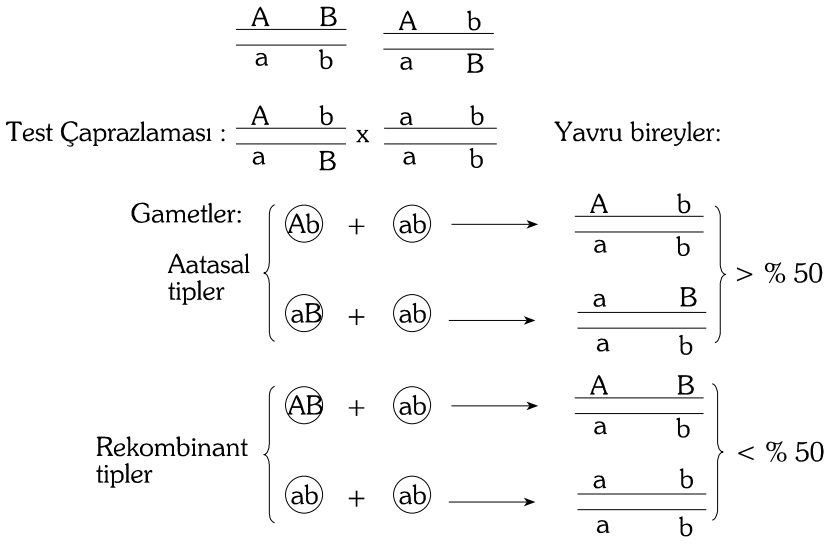
Kromozom haritalarının yapımında ilk adım, ilgilenilen genlerin aynı kromozom üzerinde mi yoksa farklı kromozomlar üzerinde mi bulunduklarının belirlenmesidir. Bunun için, iki ya da daha fazla gen çifti bakımından heterozigot olan bir bireyin (ya da genotipin) mayotik ürünlerinin seçilmesi ve bu ürünlerin frekanslarının bağlı olmayan (bağımsız ayrışım gösteren) genler için beklenen ayrışım oranı ile karşılaştırılması gerekir **(Şekil 10 –1)**. Bağlı olan ve bağlı olmayan genler arasındaki fark, meydana gelen dört tip **gametin** frekanslarından kaynaklanır. Allel olmayan genler bağlantı gösterdikleri zaman, rekombinant tipteki gametlerin frekansı atasal tipteki gametlerin frekansından daha azdır; buna karşın genler bağımsız ayrışma gösterdikleri zaman bütün gamet tipleri eşit frekanslarda meydana gelir. Bağlı genler için rekombinant tip ve atasal tip gametlerin oranları (frekansları) farklıdır, çünkü bir kromozom üzerindeki çok sayıda gen arasında krosingover gerçekleşmez. Genler birbirlerine yakın oldukları zaman krosingover olasılığı gerçekten çok düşüktür ve böylece mayoz sonucunda atasal tipte gen sıralanışına sahip gametlerin oranı daha yüksek olur. Daha düşük bir oranda ise rekombinant tipler meydana gelecektir. Sonuç olarak, bir dihibrid ebeveyn tarafından meydana getirilen total gamet havuzunda daha fazla miktarda atasal tipler ve daha az miktarda rekombinant tipler olacaktır. Bu sonuç, bağlantıyı saptamak için kullanılacak bir araç sağlar. Buna göre, bağlı genler % 50'den daha fazla atasal tip ve % 50'den daha az rekombinant tip gametleri verir. Her iki tip gametin oranı, genler arasındaki mesafeye bağlı olarak değişir.

Genlerin bağlı olup olmadıklarını anlamak için bir dihibridin test (geri) çaprazlamasına maruz bırakılması gerekir **(Şekil 10–3)**. Şekil 10–3, bağlı genlerin aynı / benzer iki çiftiyle ilgili iki test çaprazlamasından beklenen genel sonuçları göstermektedir. Daha önce de belirtildiği gibi, eğer iki genin dominant allelleri (A ve B) dihibridin aynı homoloğu üzerinde bulunuyorsa bağlantı ***cis***, eğer dominant alleller farklı homologlar üzerinde bulunuyorlarsa, bağlantı ***trans*** olarak ifade edilir.

(a) *Cis* fazı



(b) *Trans* fazı



Şekil 10 – 3: Bir dihibrid çaprazlamasının sonuçları üzerine bağlantı fazının etkisi. Gerek cis gerekse trans fazında dihibrid tarafından meydana getirilen gametler aynıdır. Fakat onların beklenen frekansları birbirinin tersidir.

Bir dihibridin ***cis*** ya da ***trans*** fazında olduğu iki şekilde anlaşılır. Birincisi, onların atasal genotiplerinin bilinmesidir. Bu durumda, örneğin AB/AB x ab/ab ebeveynleri **cis** fazında bir dihibrid verilirken, Ab/Ab x aB/aB ebeveynleri trans fazında dihibrid oluştururlar. İkincisi, test çaprazlamasının sonuçlarına bakılmasıdır. Test çaprazlamasında, bağlantı fazı rekombinant tipte olan gametleri belirler ve bu nedenle test çaprazının sonucunda oluşan yavru grubunun frekansı daha küçük olur. ***Cis*** durumunda, bir dihibrid krosingover aracılığıyla yalnızca Ab ve aB gametlerini meydana getirir. Onun için, genler ***cis*** durumunda olduğu zaman, meydana gelecek olan yavruların genotipi AB/ab ve aB/ab şeklinde (rekombinant yavrular) oluşacaktır ve onların rekombinasyon frekansı % 50'den daha az olacaktır. Bu durum, *trans* durumundaki bir dihibridin vereceği sonucun tersidir ki bu durumda AB/ab ve ab/ab yavruları rekombinattır. Her iki durumda da (cis veya *trans* durumunda) bağlantı, test çaprazlamasının bağımsız ayrışımın karakteristik 1 : 1 : 1 : 1 oranını meydana getirmemesiyle sonuçlanır. Daha net olarak ifade edilirse, bir dihibridin test (geri) çaprazlaması sonucu meydana gelen bireylerin (ya da gametlerin) oranı 1 :1 : 1: 1'den farklı ise, dihibridin ilgilenilen genleri bağlı genlerdir.

*Drosophila*da geri çaprazlama üzerine bağlantının etkileri, **Tablo 10 – 1**'de verilen istatistiklerle gösterilmiştir. Bu tablodaki iki gen çiftinden birincisi vücut rengiyle [$\mathbf{b^+}$ = normal (yabanıl), **b** = siyah vücut rengi] ve ikincisi de kanat uzunluğuyla [$\mathbf{vg^+}$ = normal (yabanıl), **vg** = vestigial (kısa) kanat] ilgilidir.

Tablo 10 – 1: *Drosophilada $b^+bv\ g^+vg$ x bbv gvg test çaprazlamasının meydana getirdiği yavrular arasında bağlantı kanıtları.*

Fenotip	Gamet	Gözlenen	Sayılar	
			Beklenen*	$\frac{(G-B)^2}{B}$
Yabanıl tip	b^+vg^+	975	600	234
Normal – vertigial	b^+vg	217	600	245
Siyah – normal	bvg^+	236	600	221
Siyah – vestigial	bvg	$\frac{972}{2400}$	$\frac{600}{2400}$	$\frac{231}{x^2 = 931}$

* Beklenen sayıların, bağımsız ayrışmayı temsil ettiği kabul edilmektedir.

Bu tablodaki istatistikler, genlerin heterozigot bireyde ***cis*** tarzında bağlantı gösterdiğini, test çaprazı sonucu meydana gelen yavruların 1:1:1:1 oranından sapma gösterdiğini ve **b** lokusu ile **vg** lokusunun bağlı olduğunu ortaya

koymaktadır. Ayrıca, b^+vg^+/bvg yavruları ile bvg/bvg yavrularının frekanslarının daha yüksek olması, ***cis*** fazı için deneysel kanıtları sağlamaktadır.

10.3. Rekombinasyon Frekansının Hesaplanması ve Harita Biriminin Ölçüsü

Krosingover olayları mikroskobik olarak ölçülemez fakat rekombinant tipteki gametlerin varlığıyla anlaşılabilir. Pratikte araştırmacılar, bağlı iki gen arasındaki krosingover miktarını, bir heterozigotun verdiği rekombinant gametlerin frekansıyla ölçmektedirler. Buna göre, %1'lik rekombinasyon frekansının **1 harita birimi** olduğu kabul edilir. Harita birimi, genetikçi T.H. Morgan'ın onuruna **1 santimorgan** (cM) olarak ifade edilir. Harita mesafesi, doğrudan doğruya bir test çaprazlamasının verilerinden hesaplanır. Buna göre, bir geri çaprazlamayla ilgili **rekombinasyon frekansı (R),**

$$R = \frac{\textbf{Test çaprazlaması sonucu meydana gelen rekombint. yavru sayısı}}{\textbf{Test çaprazlaması sonucu meydana gelen yavruların toplam sayısı}}$$

formülü ile hesaplanır.

Örneğin, **Tablo 10 – 1**'de verilen test çaprazlaması sonuçlarına göre, *drosophila*nın vücut rengi (b) ve kanat şekli (vg) genleri için R'nin değeri,

$R = \frac{217 + 236}{2400} = 0{,}189$ (% 18,9) olarak hesaplanır.

Bunun anlamı, **b** ve **vg** lokuslarının 18,9 harita birimlik mesafede ve aynı kromozom üzerinde yer aldıklarıdır. Yani, bu iki gen aynı kromozom üzerinde ve birbirlerinden 18,9 cM'lik uzaklıkta yer almaktadır. Burada, cM, metrik bir birimden ziyade, genlerin birbirlerine göre yerlerini belirtmeye yarayan göreceli bir birimdir.

10.4. Diploid Organizmalarda Kromozom Haritalarının Yapımı

Ökaryatik organizmalarda kromozom haritalarının yapımında en çok yararlanılan tekniklerden biri **iki nokta geri çaprazlaması** ve diğeri de **üç nokta geri çaprazlaması**dır.

10.4.1. İki Nokta Geri Çaprazlaması

Kromozom haritalarının yapımında kullanılan en basit teknik bir dihibridin, homozigot resesif bir bireyle geri çaprazlanmasıdır. Bunu daha iyi anlayabilmek için, örneğin, *drosophila* melanogaster ile yapılan bir deneyin sonuçlarını incelemek gerekir. Bu sinekte gri vücut rengi **(B)** ve uzun kanat şekli **(V)** normal, siyah vücut rengi **(b)** ile körelmiş kanat şekli **(v)** mutant özellikleridir.

Morgan yaptığı bir deneme sırasında, gri vücutlu ve körelmiş kanatlı bir sinek ile siyah vücutlu ve uzun kanatlı diğer bir sineği çaprazlamış ve F_1 neslinin tamamının gri vücutlu ve uzun kanatlı bireylerden oluştuğunu görmüştür. Bu F_1 neslinin dişilerinden bir tanesi, siyah vücutlu ve körelmiş kanatlı bir erkek *drosophila* ile geri çaprazlandığında, F_2 neslinde aşağıdaki bireyler elde etmiştir:

Siyah vücutlu – uzun kanatlı = 145

Gri vücutlu – uzun kanatlı = 33

Siyah vücutlu – Körelmiş kanatlı = 28

Gri vücutlu – körelmiş kanatlı = 150

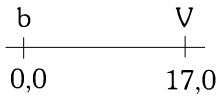
Şimdi bu sonuçlardan hareketle siyah vücut rengini veren **b** geni ile uzun kanat şeklini veren **V** geninin bağlı olup olmadığına, eğer bağlı iseler aralarındaki mesafenin kaç santimorgan olduğuna bakmak gerekir.

F_2 bireylerinin fenotipleri dikkatle incelenirse, burada 145 sayısıyla temsil edilen siyah vücutlu ve uzun kanatlı sinekler ile 150 sayısıyla temsil edilen gri vücutlu ve körelmiş kanatlı sineklerin atasal bireyler olduğu anlaşılır. Öte yandan, 33 sayısıyla temsil edilen gri vücutlu ve uzun kanatlı sinekler ile 28 sayısıyla temsil edilen siyah vücutlu ve körelmiş kanatlı sineklerin de rekombinant bireyler olduğu görülür.

a) Eğer bu dört grup sineğin fenotipik oranları birbirine eşit, yani 1 : 1 : 1 : 1 şeklinde olsaydı, b ve V genleri bağlı olmayacaktı. Halbuki burada söz konusu olan bireylerin fenotipik oranları yaklaşık 5 : 5: 1 : 1 şeklindedir. Öyle ise, bu genler bağlı genlerdir. Bunun dışında, rekombinant bireylerin toplam sayısı (33 + 28 = 61), tüm F_2 bireylerinin sayısının (145 + 150 + 33 + 28= 356) yüzde ellisinden (178) daha az olduğu için de bu genler bağlıdır.

b) Söz konusu genler (b ve V) bağlı olduğuna göre, sıra genler aralarındaki mesafenin, bir başka deyişle krosingover frekansının hesaplanmasına gelmiştir. Daha önce belirtildiği gibi, krosingover frekansı F_2'deki rekombinant bi-

reylerin sayısının, toplam birey sayısına oranlanmasıyla elde edilmektedir. Öyle ise, krosingover frekansı 61/356 = 0,17 ya da % 17'dir. Bu sonucun anlamı, kromozom üzerinde b ile V genleri arasındaki mesafenin **17 santimorgan** olduğudur. Buna göre, bu iki genin kromozom üzerindeki yerleri aşağıdaki gibi gösterilebilir:



B ve **v** genlerinin bağlı genler olduğu dikkate alınarak, yukarıdaki çaprazlama şu şekilde gösterilir:

P : Gri - körelmiş X Siyah - Uzun
BBvv bbVV
G : Bv bV

F_1 : $\frac{Bv}{bV}$ (Gri - Uzun)

F_1 : ♀ $\frac{Bv}{bV}$ X ♂ $\frac{bv}{bv}$

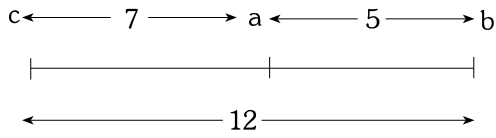
F_{1G}: Bv, bV (Atasal) bv
BV, bv (Rekomb.)

F_2 : $\frac{Bv}{bv}$: $\frac{bV}{bv}$: $\frac{BV}{bv}$: $\frac{bv}{bv}$

Gri Körelmiş Siyah - Uzun Gri - Uzun Siyah Körelmiş

Atasal (% 83) Rekombinant (% 17)

İki gen arasındaki mesafe belirlendikten sonra, onların, aynı bağlantı grubu içerisindeki üçüncü, dördüncü, beşinci vb. genlerle olan ilişkileri de saptanarak genetik haritaları yapılabilir. Örneğin, bir test çaprazlaması verileri **a** ve **b** genlerinin birbirlerinden 5 harita birimi uzaklıkta oluğunu gösteriyorsa ve üçüncü bir lokus olan **c**'nin de **a** lokusundan 7 harita birimi ile ve **b** lokusundan da 2 harita birimi ile ayrıldığını gösteriyorsa; o zaman bağlantı haritası



şeklinde olur.

Bağlantı grubunun bir ucuna en yakın olan genin harita pozisyonu **0,0** olarak kabul edilir ve bu durumda bütün lokusların pozisyonları, onların birinci genden uzaklıklarına göre haritalanır. Örneğin, verilen bir hipotetik örnekte **d** geninin **c** lokusunun sol tarafına 2 harita birimlik bir mesafede yer aldığı ve kromozomun sol ucuna **d** geninden daha yakın bir başka genin bulunmadığı kabul edilirse, kromozom haritası,



şeklinde gösterilir.

Bu örnekteki krosingover verileri, genlerin kromozom boyunca linear diziliş düzenini verir. Linear bağlantı haritaları hayvan ve bitki türlerinin büyük bir çoğunluğu için genel bir kuraldır.

Örnek Problem 10–1: Bağlantı konusundaki en eski çalışmalardan biri bezelyelerle ilgili olanıdır. **B_** genotipli bireyler mor çiçekli, **bb** genotipli olanlar ise kırmızı çiçeklidir. Öte yandan **E_** genotipindeki bireylerin polen şekli uzun, **ee** genotipindeki bireylerin polen şekli ise yuvarlaktır. Çiçek rengi ve polen şeklini kontrol eden iki gen (B ve E) bağlı genler olup aralarındaki mesafe 12 cM'dir.

a) Mor – uzun x Kırmızı yuvarlak $\rightarrow F_1$: Mor – uzun

b) Mor – yuvarlak x Kırmızı uzun $\rightarrow F_1$: Mor – uzun

çaprazlamalarının sonucunda elde edilen her iki F_1 dihibridleri ayrı ayrı olarak kırmızı – yuvarlak bireyleri ile test çaprazlamasına maruz bırakılırsa, yavrular arasında hangi genotip ve fenotipler beklenir?

Çözüm 10 – 1: Kırmızı – yuvarlak ebeveynler **be** / **be** genotipindedir. Her ne kadar F_1 bireylerinin her ikisi de dominant mor – uzun fenotipinde iseler de onlar farklı şekilde heterozigotturlar.

a) Bu çaprazlamada, hem **b** hem de ***e*** allelleri kırmızı – yuvarlak ebeveynden gelir; böylece F_1'in genotipi ***cis*** durumda heterozigot **BE/be**'dir.

b) Bu çaprazlamada, **b** alleli bir ebeveynden ve ***e*** alleli de diğer ebeveynden gelir; dolayısıyla F_1'in genotipi ***trans*** durumunda heterozigot **Be/bE**'dir.

Beklenen yavru bireyleri bulmak için % 1'lik rekombinasyon frekansına karşılık gelen 1 harita birimi gerçeği kullanılır. Buna göre, birbirlerinden 12 harita birimi uzaklıkta yer almaları nedeniyle, gametlerin % 12'si rekombinant (her rekombinant gametin oranı 0,12/2 = 0,06) ve 100 – 12 = 88 (% 88'i) atasal (her bir atasal gametin oranı 0,88/2 = 0,44) olacaktır. Dolayısıyla, her iki F_1 heterozigotunun vereceği gametlerin aşağıdaki gibi olması beklenir:

Gametler	BE / be F_1'inin	Be/bE F_1'inin
BE	44	6
Be	6	44
bE	6	44
be	4	6

Bu gametik oranlara göre beklenen yavru bireylerin oranı ise şu şekilde olacaktır:

a) BE / be (Mor – uzun) = % 44

Be / be (Mor – yuvarlak) = % 6

bE / be (Kırmızı – uzun) = % 6

be / be (Kırmızı – yuvarlak) = % 44

b) BE/be (Mor – uzun) = % 6

Be/be (Mor – yuvarlak) = % 44

bE / be (Kırmızı – uzun) = % 44

be / be (Kırmızı – yuvarlak) = % 6

10.4.2. Üç Nokta Geri Çaprazlaması

İki nokta geri çaprazlaması tekniği ile bağlı genlerin haritalanmasının iki dezavantajı vardır. Bunlardan birincisi, herhangi bir zamanda yalnızca iki gen çiftinin birlikte kalıtılmasının arkasından, allel olmayan iki kombinasyonun her biri için birbirlerinden ayrı iki faktörlü çaprazlamaya gerek duyulmasıdır. İkincisi ise, iki nokta çaprazlamaları sonucu meydana getirilen multipli krosingoverlerin genetik etkilerinin doğrudan doğruya ölçülememesidir.

Bu iki dezavantaj nedeniyle, bağlı genlerin haritalarının yapılmasında üç nokta geri çaprazlama tekniği tercih edilmektedir. Üç nokta geri çaprazlamasında bir ebeveyn trihibriddir; bu sayede bir tek çaprazlamada üç genetik markırın birlikte izlenmesi mümkün olmaktadır. Ayrıca, komşu iki krosingover aracılığıyla bağlanmış bağlı üç lokusun varlığı, çifte değişim olayları sonucu ortaya çıkan rekombinantların teşhis edilmesine olanak vermektedir.

Üç nokta geri çaprazlama tekniğinin nasıl işlediği, *drosophila melanogaster* ile ilgili bir çaprazlama örneğiyle açıklanacaktır. Harita problemlerinde yabanıl ya da normal allelleri göstermek için **(+)** işaretinin, bu allellerin mutantlarını göstermek için de **harfler**in kullanılması genel bir kuraldır.

Aşağıdaki özellikler açısından heterozigot olan (trihibrid) bir bireyle homozigot resesif diğer bireyin çaprazlanması ele alınacaktır.

Gen Sembolü	Fenotip
+	Normal kanat (dominanant)
cu	Kıvrık kanat (resesif)
+	Normal kıl (dominant)
ss	Dikensiz kıl (resesif)
+	Normal toraks (dominant)
sr	Bantlı toraks (resesif)

Tabloda görülen kanat, kıl ve toraks şekli bakımından **heterozigot** olan **(+++/cusssr)** trihibrid bir dişi *drosophila*nın (erkek *drosophila*da krosingover meydana gelmediği için dişi birey seçilmiştir) **homozigot resesif (cusssr/cusssr)** erkek *drosophila* ile geri çaprazlanması sonucu meydana gelen F_2 neslinin fenotipik grupları ve bu grupların sayısal dağılımı yine tablo halinde aşağıda verilmiştir.

F_1 : (♀) Normal – Normal – Normal **X** (♂) Kıvrık – Dikensiz – Bantlı			
+++ / cu ss sr		***cu ss sr / cu ss sr***	
F_2 Fenotipleri	**Dişin gametleri**	**Birey Sayısı**	**Tipi**
Normal – Normal – Normal	+++	430	orijinal (atasal)
Kıvrık – Dikensiz – Bantlı	cu s sr	452	orijinal (atasal)
Normal – Dikensiz – Bantlı	+ ss sr	45	cu – sr arası tek krosingover
Kıvrık – Normal – Bantlı	cu ++	38	
Normal – Normal – Bantlı	+ + sr	16	ss – sr arası tek krosingover
Kıvrık – Dikensiz – Normal	cu ss +	17	
Normal – Dikensiz – Norm.	+ ss +	1	Çift krosingover
Kıvrık – Normal – Bantlı	cu + sr	1	
Toplam		**1000**	

Bu tabloda verilen sayılar hipotetik olmakla beraber, genler ve fenotipik oranlar gerçektir. Geri çaprazlama sonucu bir thibridin vereceği gamet sayısı ile farklı fenotipik grup sayısı birbirine eşit olduğundan bu tabloda, F_2 bireylerin genotipleri yerine trihibrid dişinin vereceği gametlere yer verilmiştir. Genlerin dizilişi başlangıçta bilinemediğinden onlar rastgele alınıp sonra elde edilen verilerden yararlanarak gerçek diziliş sırası bulunacaktır. Bunun için önce söz konusu çaprazlamayı ve sonuçlarını görmek gerekir.

Tabloda görüldüğü gibi, atasal fenotipe sahip olan bireyler en büyük grubu oluşturmaktadır. Bu grupta genler *cis* durumunda olup diziliş sıraları bozulmamıştır. Diğer taraftan, en küçük fenotipik grubu oluşturan bireyler ise çift krosingoverli bireyler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Bu fenotipler genellikle en uçtaki genler arasında oluşan krosingover sonucu meydana gelirler. Orijinal *cu ss sr* kombinasyonundan ayrılan ***ss*** geni oratada ***cu*** ve ***sr*** genleri de yanlarda olmalıdır.

Yine yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi, rekombinant bireylerin sayısı (45 + 38 + 16 + 17+ 1 + 1 = 118), toplam birey sayısının (1000) yüzde ellisinden (500) daha az olduğu için bu genler bağlıdır. Ayrıca, yavru bireyler ara-

sında 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1:1 oranının olmaması da genlerin bağlı olduğunu gösterir. Artık şimdi, *cu, ss* ve *sr* genleri arasındaki krosingover frekansları, yani onlar arasındaki mesafeler hesaplanabilir. Bunun için aşağıdaki işlemleri yapmak gerekir:

a) Önce F_2'deki toplam birey sayısına bakılır. Tabloda da görüldüğü gibi bu sayı 1000'dir.

b) ***cu*** ve ***ss*** genleri arasındaki krosingover frekansını bulmak için bu genlerin birbirlerinden ayrıldığını gösteren bütün rekombinantların sayısı toplanır ve bu sayı toplam birey sayısının yüzdesi cinsinden ifade edilir.

\+ *ss sr* = 45

cu + + = 38

\+ *ss* + = 1 — 1000'de 85 olursa

cu + *sr* = 1 — 100'de X olur.

85

(% 8,5) olarak hesaplanır.

Demek ki *cu* ve *ss* genleri arasındaki mesafe **8,5 santimorgan**dır.

c) ***ss*** ve ***sr*** genleri arasındaki krosingover frekansını bulmak için, bunların birbirinden ayrıldığını gösteren bütün rekombinantların sayısı toplanır ve bu sayı toplam birey sayısının yüzdesi cinsinden ifade edilir.

\+ + *sr* = 16

cu ss + = 17

\+ *ss* + = 1 — 1000'de 35 olursa

cu + *sr* = 1 — 100'de x olur

35

$$x = \frac{35 \text{x} 100}{1000} = 3,5\,(\%\ 3,5)$$ olarak hesaplanır.

Öyle ise *ss* ve *sr* genleri arasındaki mesafe **3,5 santimorgan**dır.

d) Şimdi de ***cu*** ve ***sr*** genleri arasındaki krosingover frekansını araştıralım. Bunun için de *cu* ile *sr* genlerinin birbirlerinden ayrıldığını gösteren tüm rekombinantların toplanması ve bu sayının toplam birey sayısının yüzdesi cinsinden ifade edilmesi gerekir.

\+ *ss* *sr* = 45

cu ss + = 38

\+ + *sr* = 16 1000'de 116 olursa

cu ss + = 17 100'de x olur.

116

$$x = \frac{116 \text{x} 100}{1000} = 11{,}6 \ (\% \ 11{,}6)$$

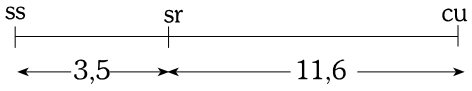
Bu sonuca göre, cu ile sr arasındaki mesafe **11,6 santimorgan**dır.

Genler arasındaki mesafeleri bulduktan sonra bu genlerin kromozom üzerinde hangi sıra ile sıralandıklarına, yani kromozom haritasının yapmasına geçilebilir.

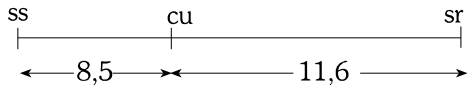
Bu üç genin kromozom üzerindeki diziliş sırasıyla ilgili üç olası durum söz konusudur. Bunlardan birincisi *cu – ss – sr*, ikincisi *ss – sr – cu* ve üçüncüsü de *ss – cu – sr* şeklinde diziliştir. Yukarıda hesaplanan krosingover değerleri yerine konularak bu üç olası dizilişten hangisinin gerçek diziliş sırasını gösterdiği belirlenebilir. Birinci dizilişe göre genler,



şeklinde yer almış olmalıdır. Buna göre *cu – sr* genleri arasındaki mesafe 8,5 + 3,5 = 12,0 sM eder ki hesaplama sonucu bu 11,6 sM olarak bulunmuştur. Bu diziliş gerçeğe yakın görülmektedir. İkinci dizilişe göre genler,



şeklinde yer almış olmalıdır. Buna göre *ss – cu* genleri arasındaki mesafe 3,5 + 11,6 = 15,1 sM eder. Oysaki bu, hesaplama sonucu 8,5 sM olarak bulunmuştur. Demek ki bu tür bir diziliş yanlıştır. Üçüncü dizilişe göre genler,



şeklinde yer almış olmalıdırlar. Buna göre *ss – sr* genleri arasındaki mesafe 8,5 + 11,6 = 20,1 sM eder. Halbuki hesaplama sonucu bu mesafe 3,5 sM olarak bulunmuştur. Öyle ise bu tür bir diziliş de yanlıştır.

Sonuç olarak birinci tarz dizilişin gerçeğe en yakın diziliş olduğu söylenebilir. Fakat bu tarz dizilişte bile kromozom üzerinde *cu – sr* genleri arasındaki mesafe 12,0 sM olurken bu mesafe 11,6 sM olarak hesaplanmıştır. Acaba aradaki 0,4 sM. lık fark nereden kaynaklanmaktadır? Bu fark çift krosingoverden kaynaklanmaktadır. Şöyle ki çift krosingover frekansı iki kere toplama katılmıştır. Çünkü bu gruba adından da anlaşılacağı gibi biri *cu ss* arasında ve diğeri de *ss – sr* arasında olmak üzere aynı anda oluşan iki krosingover katılmıştır. Bizim örneğimizde çift krosingover gösteren bireyler, en düşük fenotipik oranlarla temsil edilen + *ss* + ve *cu* + *sr* bireyleridir. Bunların toplam sayısı 1 + 1 = 2 olup toplam bireylerin yüzdesi cinsinden ifade edilirse,

1000'de2 olursa

100'de x olur diyerek,

$$x = \frac{2x100}{1000} = 0,2$$ oranını bulunur.

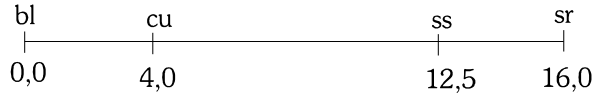
Çift krosingover iki tane tek krosingover anlamına geldiği için 2 x 0,2 = 0,4 sayısı elde edilir. Bu sayısı 11,6 sayısına eklenirse (11,6 + 0,4 = 12,0) 12,0 değeri bulunur ki, bu *cu* ve *sr* genleri arasındaki gerçek uzaklıktır. Buna göre kromozom haritası,



şeklinde olacaktır.

İncelenen bu genler *drosophila*daki bağlantı gruplarından birisinin üç üyesini temsil etmektedir. İleride bulunacak dördüncü bir gen, örneğin siyah vücut

rengini kontrol eden gen **(bl)**, *cu* lokusunun 4 sM solunda ise kromozom haritası,



şeklini alacaktır ve yeni çalışmalarla bu daha da zenginleşecektir.

10.4.2.1. Krosingover Olayında İnterferens ve Uyum

Harita yapma tekniğinde, kromozomun bir bölgesinde oluşan bir krosingoverin diğer bir bölgesindeki krosingoverden etkilenmediği, onların birbirlerinden bağımsız oldukları varsayılmıştır. Fakat bu varsayımın doğru olmadığı, daha 1916 yılında H.J.Muller tarafından gösterilmiştir.

Yukarıda incelenen örnekte cu – ss arası I. bölge, ss – sr arası da II. bölge olarak dikkate alınırsa, I. bölgedeki krosingover frekansının % 8,5 ve II. bölgedeki krosingover frekansının da % 3,5 olduğu daha önceki hesaplamalardan anlaşılır. Eğer bu iki bölgedeki krosingover olayları birbirlerinden bağımsız ise, her iki bölgede aynı anda krosingover meydana gelme olasılığı, yani beklenen çift krosingover frekansı, çarpım kuralına göre 0,085 x 0,035 = 0,003 olmalıdır. Halbuki gözlenen çift krosingover frekası 0,002'dir. Görüldüğü gibi, çift krosingover frekansında beklenene göre bir düşüş söz konusudur. Bu düşüşün nedeni, **kiazma interferensı** ya da diğer adıyla kiazma engellemesidir. Bilinen odur ki, kromozom üzerinde bir kiazmanın hemen yanı başında ikinci bir kiazma oluşmaz; çünkü, birinci kiazma, hemen yanı başında ikinci bir kiazmanın oluşumunu engeller. Kiazma engellemesi nedeniyle, teorik olarak beklenen 0,003 çift krosingover oranı 0,002'ye düşmüştür.

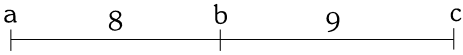
Her kromozomun bütün bölgelerinde engellemenin aynı olmaması nedeniyle, kromozom haritalarının yapımında engellemenin derecesi, **uyum katsayısı** ile belirtilmelidir.

$$\text{Uyum Katsayısı} = \frac{\text{Gözlenen çift krosingover frekansı}}{\text{Beklenen çift krosingover frekansı}}$$

formülüyle hesaplanır. Örneğimizde uyum katsayısı 0,002/0,003 = 0,67'dir. Kiazma engellemesi olmadığı zaman, iki değer birbirine eşit olacağından uyum katsayısı 1 olur. Uyum katsayısı sıfıra yaklaştıkça kiazma engellenmesi-

nin çok şiddetli olduğu, bire (1) yaklaştıkça bunun az olduğu anlaşılır. Dolayısıyla, uyum katsayısı her zaman için **0 ile 1** arasında değişir. Uyum katsayısı 1 olduğunda engelleme yoktur. Sonuç olarak, gen lokusları arasındaki mesafe küçüldükçe interferens (engelleme) artar.

Örnek Problem 10 – 2: Üç lokuslu bir gen haritası,



şeklinde verilmiştir.

Komşu aralıklardaki iki krosingover arasında interferensin olmadığını kabul ederek, ABC / abc X abc / abc üç nokta geri çaprazlaması tarafından meydana getirilen rekombinant grupların frekanslarını tahmin ediniz.

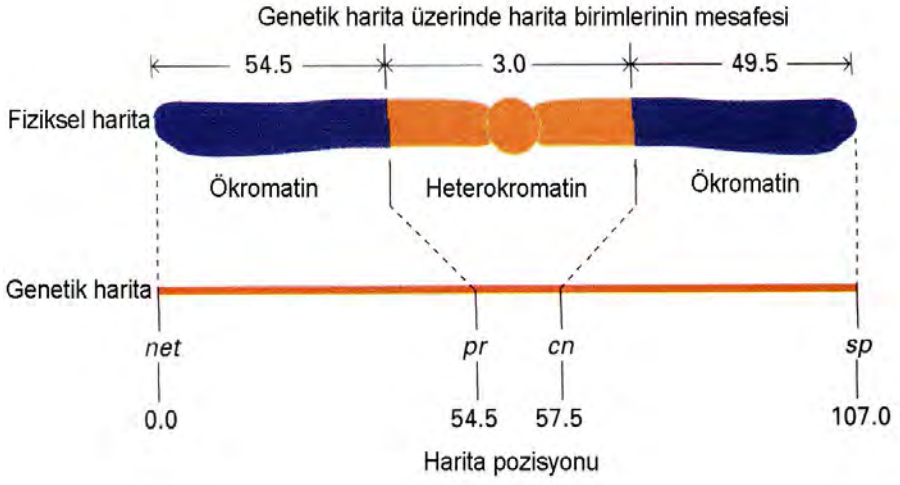
Çözüm 10 –2: Rekombinant frekansı **R** ile gösterilirse, R_{a-b} ve R_{b-c} rekombinant frekansları, iki çift lokusun her biri için elde edilen rekombinant gen düzenlenmesinin / sıralanışının olasılıklarıdır. Böylece, Ab ve aB düzenlenmesinin olasılığı olan $R_{a-b} = 0,08$ ve Bc ve bC düzenlenmesinin olasılığı olan $R_{b-c} = 0,09$'dur. Böylece, elde edilen atasal tip düzenlenmelerin olasılıkları, sırasıyla $1 - R_{a-b}$ ve $1 - R_{b-c}$ olacaktır. İnterferens olmadığı için, komşu / bitişik aralıklarda gerçekleşen krosingoverler, birbirinden bağımsızdır. Olasılığın çarpım kuralı uygulanarak, üç rekombinant grubun frekansları aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

Rekombinant Grup	Frekansı	Tipi
$\frac{Abc}{abc}$ $\frac{aBC}{abc}$	$R_{a-b}\,(1-R_{b-c}) = 0,08 \times 0,09 = 0,0072$	Tek, a – b
$\frac{ABc}{abc}$ $\frac{abC}{abc}$	$(1-R_{a-b})\,R_{b-c} = 0,92 \times 0,09 = 0,0828$	Tek, b – c
$\frac{AbC}{abc}$ $\frac{aBc}{abc}$	$R_{a-b} \times R_{b-c} = 0,08 \times 0,09 = 0,0072$	Çift, a – b ve b

10.4.2.2. Genetiksel ve Fiziksel Uzaklık

Bir kromozom üzerinde yer alan genler arasındaki daha büyük fiziksel uzaklık, onların arasında daha büyük harita uzaklığı anlamına gelir. Bu nedenle, fiziksel uzaklık ile harita mesafesi genellikle birbiriyle uyum içerisindedir; çünkü fiziksel uzaklık ne kadar fazla olursa, genler arasında krosingoverin meydana gelme şansı daha fazla olur.

Bununla beraber, fiziksel uzaklık ile genetik harita uzaklığı, arasındaki bu genel korelasyon asla mutlak değildir. Gerçekten, iki gen arasındaki rekombinasyon frekansı erkek ve dişi bireylerde farklı olabilmektedir. Bu durum, her ne kadar iki eşeyin fiziksel kromozomları aynı ve genleri de aynı linear düzende ise de erkek ve dişilerin kendi genetik haritalarında farklı harita uzaklığına sahip olabileceğini ifade eder. Rekombinasyonda eşey farklılığının ekstrem bir örneği *drosophila* olup bu hayvanın erkeklerinde rekombinasyon olmamaktadır. Bu nedenle, erkek *drosophila*larda, aynı kromozom üzerinde yer alan gen çiftleri arasındaki harita mesafesi 0 (sıfır)'dır.



Şekil 10 – 5: Drosophila melanogasterin 2 nolu kromozomunun mitotik metafazdaki görünümü (üstte fiziksel harita) ve **pr** ve **cn** genlerinin genetik haritası (altta). 25'in (Hartl ve Jones 1998'den).

Fiziksel uzaklık ile genetik harita uzaklığı arasındaki genel korelasyon tek bir kromozomda bile işlemeyebilir. Örneğin, krosingover kromozomun belirli bir bölgesinde diğer bölgelere göre az çok farklı aralıklarda olur. Şöyle ki krosingover heterokromatik bölgelerde, ökromatik bölgelere göre daha az bir sıklıkta meydana gelir. Heterokromatik bölgelerde krosingoverin daha az bir oranda meydana gelmesi nedeniyle, belirli bir uzunluktaki heterokromatin bölgesi aynı uzunluktaki ökromatik bölgeye kıyasla genetik haritada çok daha kısa olarak görülür. Bu nedenle, heterokromatik bölgelerde fiziksel harita çarpık bir şekil arz eder. Bu gibi bir çarpıklık örneğin, *drosophila*nın 2 nolu kromozomunun fiziksel haritası ile genetik haritasının karşılaştırılmasıyla **Şekil 10–5**'te verilmiştir. Aslında fiziksel harita, mitoz bölünmenin metafaz safhasındaki kromozom görüntüsü olarak çizilir.

10.4.3. İnsan Kromozom Haritalarının Yapımı

İnsanlarda kontrollü çaprazlamanın yapılmaması ve aile başına çocuk sayısının az olması nedeniyle, insan kromozom haritalarının yapımı için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri **somatik hücre hibridizasyonu** ve diğeri de **Pedigri** (soy ağacı) **analizi**dir.

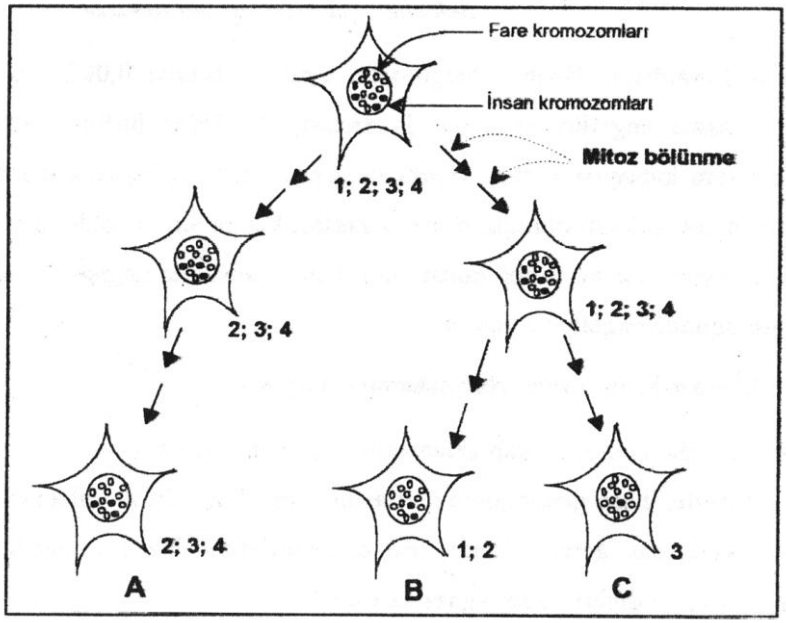
10.4.3.1. Somatik Hücre Hibridizasyonu Yöntemi

Bu teknik 1960'lı yılların başında, kanser hücreleri üzerine araştırma yapan bir Fransız araştırmacı tarafından geliştirilmiştir. Bu araştırmacı, evrimsel özellikleri bakımından aralarında çiftleşmenin mümkün olmayacağı kadar birbirlerinden farklı olan türlerden alınan hücrelerin *in vitro* olarak birbirleriyle kaynaştığını keşfetti. Bu tür hibridizasyon denemeleri için fare hücreleri özellikle tercih edilmektedir. Çünkü (1) çok sayıda mutant fare ırkı ticari laboratuvarlardan kolaylıkla sağlanabilmektedir (2) fare ve insan kromozomları, morfolojileri ve farklı bantlaşma modelleri sayesinde birbirlerinden kolayca ayırt edilebilmektedir, (3) gerek farenin gerekse insanın genleri hibrid hücrelerde işletilebilmektedir.

Birbirleriyle karıştırıldıkları zaman, çok az sayıda insan ve fare hücresinin füzyon yaptığı görülür. Bu oran, yaklaşık milyonda birdir. Bu füzyon (kaynaşma) olayı nükleusları da kapsadığı için hibrid hücreler başlangıçta farenin 40 ve insanın 46 kromozomunun tamamını içerirler. Haritalama denemelerinde füzyon hızının artırılması için, hücre kültürü ortamına *sendai* virüsünün eklenmesi (grip virüsüyle akraba olan bu virüsün inaktif hale getirilmiş fakat hasara uğratılmamış olması gereklidir), kimyasal madde ya da ultarviyole ışığının uygulanması yeterli olmaktadır. *Sendai* virüsü hücre yüzeylerini değiştirmek suretiyle füzyonun hızını 1000 misli artırmaktadır. Füzyon sonucu oluşan hibrid hücrede insan ve farenin kromozomları, farenin bütün kromozomlarının akrosentrik fakat insanın ise 13, 14, 15, 21 ve 22 nolu kromozomları

hariç diğerlerinin hepsinin metasentrik ya da submetasentrik olması nedeniyle, birbirlerinden kolayca ayırt edilebilirler.

İnsan – fare hibrid hücrelerinin hücre kültürü yapılırken, her bir bölünme siklusunda insan kromozomları, insan – fare hibrid hücrelerinden her mitoz bölünme sırasında, zamana bağlı olarak kaybedilir (Fare – sıçan ve fare – hamster hibrid hücrelerinde ise fare kromzomları kaybedilir.). Yaklaşık yüz bölünme sonunda, birçok hibrid hücre taşıdıkları insan kromozomlarının tamamını kaybeder. Hibrid hücrelerde kromozom kaybı olmakla beraber, bu hücrelerdeki kromozomlar yeni **hücre soylarının** ya da **klonlarının** kurulmasına olanak verecek kadar da stabildirler. Hibrid hücrelerden kromozomların kaybedilmesiyle farklı insan kromozomlarını içeren hücre grupları da ortaya çıkmaktadır **(Şekil 10 – 6)**.



Şekil 10 – 6: İnsan – fare hibrid hücresinden kromozom kaybı sonucu, kromozom bakımından birbirinden farklı üç hibrid hücre soyunun meydana gelmesi. En üstteki hibrid hücre 1, 2, 3 ve 4 nolu insan kromozomlarını içermektedir. A, B ve C, çeşitli mitotik bölünmeler sonucu oluşan hibrid hücre soylarını, rakamlar ise bunların içerdiği insan kromozomlarını göstermektedir.

İnsan kromozomlarının koyu ve fare kromozomlarının açık renk ile belirtildiği **Şekil 10 – 6**'da en üstteki hücre insan kromozomlarından dört tanesinin (1, 2, 3 ve 4) birer kopyasını içermektedir. Çeşitli mitotik bölünmelerden sonra meydana gelen yavru hücrelerden yalnızca 1 nolu kromozomu kaybeden, ayrı olarak kültüre alınmış ve A soyu hücrelerini meydana getirmiştir. Orijinal hibrid hücrenin diğer mitotik bölünmeleri sonucu, 3 ve 4 nolu hücrelerin kaybedilmesiyle de C soyu hücre elde edilmiştir. Bu hibrid hücre soylarında, insan kromozomlarından hangilerinin bulunduğu giemza bantlamasıyla saptanabilir.

Homolog insan ve fare genlerinin sentezlettiği maddeler elektroforez ya da diğer tekniklerle belirlenir. Örneğin herhangi bir enzim, bu enzimin sentezini kontrol eden geni taşıyan kromozomu içeren hücre soylarında bulunacaktır. Buna göre, 1 nolu kromozom üzerinde bulunan bir gen tarafından şifrelenen bir enzim **Şekil 10–6**'daki B hücre soyunda bulunacak fakat A – ya da C – hücre soylarında bulunamayacaktır. Aynı şekilde, 4 nolu kromozom üzerindeki bir gen tarafından şifrelenen bir enzim de yalnızca A – hücre soyunda bulunacaktır. Ancak, bu yöntem, genlerin söz konusu kromozomların hangi lokuslarında yer aldığını göstermez. Herhangi bir genin kromozomal lokasyonunun saptanması, **kromozom aberrasyonu** çalışmalarıyla mümkün olmaktadır. Bu tür çalışmalar sonucu saptanan bazı insan genlerinin hangi kromozomlar üzerine yer aldığı **Tablo 10 – 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 10 – 2: *İnsanda Bazı Bağlantı Grupları ve İlgili Kromozomları (Burns 1983'ten kısaltılarak)*

Kromozom Numarası:	**Genler**
1	Pankreas amilazı, Tükrük amilazı, *Katarakt, Peptidaz C, Rehesus kan antijenleri, 5S RNA
2	Asitfosfataz –I, *Interferon–1, MNS kan antijenleri, Malat dehidrogenaz
3	Gallaktoz –ı fosfat, uridiltransferaz, *Mitokondriyum akonitazı.
4	Hemoglobin – α yada –β zinciri, *Fosfoglukomutaz –2.
5	Difteria toksinine duyarlılık, *interferon–2.
6	Malik enzim–1, Fosfoglukomutaz –3.
7	Mitokondriyum malat dehidrogenazı–2, *SV–40 antigeni.
8	Glutasyon redüktaz
9	ABO kan grupları, *Sitoplazmik akonitaz Nail – patella sendromu.
10	*Adenozin kinaz, Hekzokinaz–1.
11	*Lizozimal asit fosfotaz–2, Laktat dehidrogenaz–,A, Esteraz–A4, Letal antijen (3 lokus).
12	*Enolaz–2, Laktatdehdrogenaz–B, *Peptidaz–B.
13	Esteraz–D, *Retinoblastoma–I, Ribozomal RNA.
14	Nüklosid fosforilaz, Ribozomal RNA.
15	Piruvat kinaz–3, Heksozaminidaz–A, Ribozomal RNA.
16	Heptoglubilin a, * İnterferon, Lesitin – kolesterol açiltransferaz.
17	Galaktokinaz, Sitoplazmik timidin kinaz.
18	Peptidaz –A.
19	Peptidaz –B, Foskokinaz izomeraz.
20	Adenozin deaminaz, İnosin trioz fosfataz, Deszmosterol.
21	Antiviral protein, * Glutasyon peroksidaz.
22	*β–galaktrosidaz, Ribosomal RNA.
X	Yarık damak, Renk körlüğü (kırmızı – yeşil), Bir çeşit şeker hastalığı, Ektodermal displazia (Ter bezlerinin olmaması), Gluktoz –6 fosfat dehidrogenaz (G6PD). Hemofili A ve Hemofili B (defektif tromboplastik elemana ya da faktör IX'a bağlı tip) Lesch – Nhyan sendromu, Duchenne kas distrofisi. Diş minesi bozukluğu, Xg kan grubu.
Y	H _ Y antijeni, testis oluşumunu saptayan faktör.

10.4.3.2. Pedigri (Soyağacı) Analizi ve Rekombinant DNA Teknolojisi Yöntemi

Pedigri analizleri sırasında, dölden döle birlikte geçen bazı özelliklerin yardımıyla da bağlantı grupları saptanabilir ve buna dayanarak kromozom haritaları yapılabilir. Ancak, insan pedigrilerinden yararlanarak genetik harita yapma konusunda çok sayıda engel vardır. Bu engellerin bazıları şu şekilde sıralanabilir:

a) Nadir genetik hastalıklara neden olan pek çok gen, aileler arasında çok az sayıda gözlenebilmektedir.

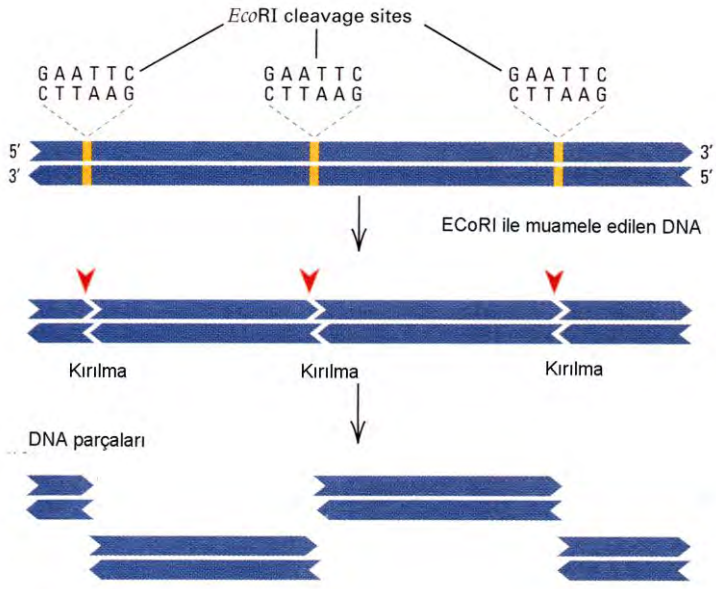
b) İnsan genetiği ile ilgili birçok gen resesiftir ve bu nedenle onlar heterozigot genotipler içerisinde araştırılamamaktadır.

c) Aile başına düşen çocuk sayısının az olması nedeniyle, gerçek ayrışım bu çocuklar arasında gözlenememektedir.

d) Geri çaprazlamanın uygulanamaması nedeniyle, heterozigotlardaki resesif genler ortaya çıkarılamamaktadır.

Bu tür güçlükler, son yıllarda geliştirilmiş olan **rekombinant DNA tekniklerinin** DNA'nın doğrudan doğruya çoğaltılmasına olanak vermesi sayesinde, haritalama için mutant genler tarafından meydan getirilen fenotiplerin kullanılmasının yerine, bizzat DNA'nın kendisinde bulunan genetik markırların kullanılmasıyla giderilmiştir. Rastgele iki kişiden alınan herhangi iki kromozomda birbirlerine karşılık gelen (tekabül eden) yerlerdeki DNA sekansları yaklaşık her 1000 baz çifti için bir adet (1/1000 oranında) farklılık gösterir. Bu farklılıkların pek çoğu proteinleri şifrelemeyen DNA sekanslarında bulunur. Bu tür farklılıkların hepsi, uygun (elverişli) **genetik markırlar** olarak kullanılabilir: Bu konuda özellikle, kalıtsal hastalıklara sebep olan genlerle bağlantı (linkaj) gösteren markırlar önemlidir. Nükleotit sekansındaki bu çeşit bazı farklılıklar **restriksiyon endonükleaz** enzimleri sayesinde araştırılabilmektedirler. Restriksiyon endonükleaz enzimleri, belirli bazı kısa baz sekanslarının olduğu yerlerde çift zincirli DNA molekülünü kırma özelliğindedir. Örneğin, **EcoRI** restriksiyon enzimi, **GAATTC** baz sekansının bulunduğu yerlerde DNA molekülünü kesmektedir.* **(Şekil 10–7)**.

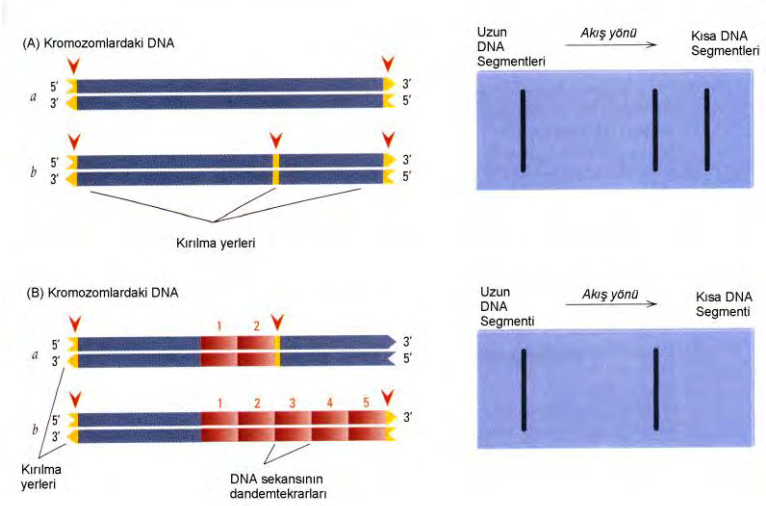
* Restriksiyon enzimleri ve rekombinant DNA teknolojisi hakkında geniş bilgi için, **Moleküler Biyoloji** kitabımıza (Öğrenci Kitabevi, Yayınları, 2002 –Kırşehir) bakınız.



Şekil 10 – 7: EcoRI restriksiyon enziminin DNA'yı 5'–GATTC–3' sekansının olduğu yerden kesmesi. Bu örnekteki DNA molekülünde üç tane EcoRI kırlıma yeri olduğu için, sonuçta dört adet segment ortaya çıkmıştır (Hartl ve Jones 1998'den).

İnsan dahil hemen hemen bütün organizmaların DNA sekanslarında küçük bazı farklılıklar olup bu farklılıklar homolog ya da özdeş DNA bölgeleri şeklinde bulunmaktadır. DNA'nın kırılma yerini değiştiren herhangi bir farklılık, bir başka restriksiyon enzimiyle kırılma sonucu ortaya çıkan DNA fragmentlerinin uzunluklarını / boylarını da değiştirecektir. Bu farklı uzunluktaki DNA fragmentleri, elektroforez tekniğiyle, büyüklüklerine göre birbirlerinden ayrılabilir ve çeşitli yöntemlerle incelenebilirler. Bu şekilde meydana gelen farklı uzunluklardaki DNA fragmentleri, **restriksiyon fragment uzunluğu polimorfizmi** (RFLP) olarak isimlendirilir.

Restriksiyon fragment uzunluğu polimorfizmi **(RFLP)**, tipik olarak iki şekilde oluşur. Birincisi, baz sekansını değiştiren bir mutasyon, kullanılan restriksiyon endonükleaz enzimi tarafından tanınabilen kırılma yerinin kaybedilmesi ya da kazanılmasıyla sonuçlanabilir **(Şekil 10–8A)**.



Şekil 10 – 8: En doğal hayvan ve bitki populasyonlarında yaygın şekilde görülen iki genetik varyasyon tipi. (A) **RFLP** (alleller DNA'da kırılma yerinin varlığı ya da yokluğu bakımından farklıdır). (B) **VNTR** (alleller, iki kırılma yeri arasında bulunan tekrarlamalı ünitelerin sayısı bakımından farklıdır).

Yukarıdaki şeklin sol tarafı, sekans polimorfizmi bakımından heterozigot olan bir kişinin homolog DNA moleküllerindeki uygun bölgeyi göstermektedir. Bu kişinin homolog kromozomları **a** ve **b** harfleriyle gösterilmiştir. İlgili bölgede **a** kromozomu iki kırılma yeri içerirken **b kromozomu** üç kırılma yeri içermektedir. Şeklin (10–8) sağ tarafı, elektroforezdeki ayrıştırmadan sonra, kırılma sonucu meydana gelen DNA fragmentlerinin pozisyonlarını göstermektedir. Her fragment, jel içerisinde horizontal (yatay) bir bant olarak görülmektedir. Görüldüğü gibi, **a** ve **b** tipi kromozomlar için heterozigot olan bir kişiden alınan DNA, jel üzerinde üç ayrı bant meydana getirmiştir. Benzer şekilde, **aa** homozigot bireyinden alınan DNA bir bant, **bb** homozigot bireyinden alınan DNA ise iki bant verecektir.

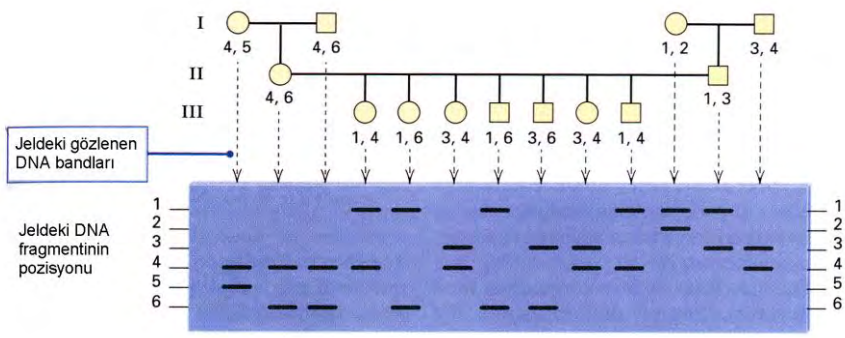
Restriksiyon fragment uzunluğu polimorfizminin ikinci tipi, bir kromozomun belirli bir yerindeki birçok **tandem tekrarını** veren kısa DNA sekansının çok sayıdaki kopyası arasında görülen farklılıklardan kaynaklanmaktadır **(Şekil 10–8B)**. Belirli bir kromozomda, tandem tekrarlarının sayısı 10 ile birkaç yüz arasında değişir. Tandem tekrarlarının yan yana olduğu yerlerde kırılma / kesme işlemini yapan restriksiyon endonükleaz enzimi ile DNA molekülü kırıldığı zaman, ortaya çıkan DNA fragmentinin büyüklüğü, moleküldeki tekrarların sayısı ile belirlenir. **Şekil 10–8B**, **a** kromozomu iki kopya halinde tekrar ve **b** kromozomu da beş kopya halinde tekrar içeren heterozigot bir kişinin homolog DNA sekanslarını göstermektedir. Jel elektroforezinde, a –

kromozomu b – kromozomundakinden daha kısa bir fragment verir; çünkü, a – kromozomu daha az sayıda tekrarlanan kopya içermektedir. **Tandem tekrarların değişen sayısıyla** sonuçlanan bir RFLP, **VNTR** olarak isimlendirilir. İnsan genetik haritalarının yapılmasında VNTR'lerin kullanılması, insan populasyonunda çok büyük sayıda allellerin bulunmasından dolayıdır. Allel sayısının çok fazla olması, çok sayıdaki kişinin heterozigot olacağını ifade eder ve bu nedenle uygun restriksiyon endonükkaz. enzimiyle kırılan bir DNA molekülü ikiden fazla bant meydana getirecektir. Farklı kişiler arasında yüksek derecede farklılık göstermesi nedeniyle, VNTR, kriminal olayların araştırılması sırasında DNA kopyasının çıkarılmasında da kullanılmaktadır.

Genetik harita yapımında, bir kişinin RFLP bakımından fenotipi jel üzerindeki bantların bir modeli olarak karşımıza çıkar. Bir kişinin RFLP allelleri bakımından genotipi mümkün olduğu kadarıyla, fenotipinden çıkarılabilir. Farklı RFLP lokusları arasındaki bağlantı (linkaj), pedigrilerdeki allellerin bağımsız ayrışmasının eksikliğiyle araştırılır ve rekombinasyon ile genetik haritalama, insan hariç diğer organizmalarda, uygulanan aynı ilkeler kullanılarak gerçekleştirilir. RFLP ve VNTR polimorfizminin kullanılması, insan genetik haritasının yapımında hızla artmaktadır.

VNTR lokusunda çeşitli alleller için ayrışım gösteren bir ailenin üç generasyonluk pedigrisi **Şekil 10 – 9**'da gösterilmiştir.

Bu örnekte, ebeveynlerin her biri ve çocukların tamamı heterozigottur. VNTR allellerinin kodominant olması nedeniyle, her şahsın genotipleri belirlenebilir. Bu durumda, DNA polimorfizmi, insan pedigrilerinde genetik harita yapılmasında yararlanılan başlıca **genetik markır** tipleridir. Bu gibi polimorfizmler yaygın olup gerçekten kromozom takımının bütün bölgelerinde lokalize olurlar ve multipli allellere sahiptirler; dolayısıyla yüksek oranda heterozigot genotipleri meydana getirirler. Genetik harita yapımında DNA polimorfizminin kullanılmasının en büyük avantajı, gerekli testleri yapmak için biyolojik materyalin sadece çok küçük bir kısmının yeterli olmasıdır. Genetik harita yapımında en kullanışlısı olan birçok polimorfizm, DNA'da 5' – TGTGTGTGTG.....3' şeklindeki basit tekrarlamalı sekansın tandem kopyalarının sayısındaki varyasyon sonucunda meydana gelir.



Şekil 10 – 9: VNTR allellerinin ayrışımını gösteren insan pedigrisi. Pedigride altı allel (1–6) bulunmaktadır fakat herhangi bir kişi (eğer homozigotsa) yalnızca bir allele ya da (eğer heterozigotsa) iki allele sahip olabilir (Hartl ve Jones 1998'den).

Bu tip basit sekans polimorizmi, **basit tandem tekrarlamalı polimorfizm** (STRP) olarak isimlendirilir. Genetik harita yapımında STRP'lerin yararı, populasyonda bulunan allellerin çok sayıda olmasından ve iki farklı allel bakımından heterozigot olan genotiplerin oranının yüksek oluşundan kaynaklanmaktadır.

Günümüzde insan genetik haritasının yapımı 5000'den fazla genetik markıra dayanılarak gerçekleştirilmektedir ki bu markırların büyük çoğunluğu STRP'ler olup test edilen insanların ortalama olarak % 70'i bu markırlar için heterozigottur. Erkeklere göre dişilerde daha fazla rekombinasyonun meydana gelmesi nedeniyle, kadınların ve erkeklerin genetik haritaları uzunluk bakımından birbirinden farklıdır. Dişi haritası yaklaşık 4400 cM, erkek haritası ise 2700 cM uzunluğundandır. Her iki eşey dikkate alındığında insan genetik haritasının 23 çift kromozom için ortalama uzunluğu, (4400 cM + 2700 cM) / 2 $\cong$ 3500 cM'dır.

10.4.3.3. İnsan Genom Projesi

İnsan genomu, alyuvarlar hariç insan vücudundaki her hücrenin çekirdeğinde bulunan toplam DNA moleküllerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Haploid genom, yani gamette bulunan DNA, somatik hücre DNA'sının yarısı kadardır. İnsan genomu yaklaşık 3,1 milyar baz çiftinden ibarettir.

Bu DNA, bir zigotun erişkin bir insana gelişebilmesi için gerekli olan bütün bilgiye sahiptir. Bu bilgi gen yapısı içerisinde şifrelenmiş olarak bulunmaktadır.

İnsan genom projesinin amacı, insan DNA'sında bulunan yaklaşık 3 milyar baz çiftinin dizilişini ve bu DNA üzerindeki yapısal genlerin yerlerini saptamaktadır. Bu oldukça güç bir iştir. Çünkü insan genomundaki yapısal genlerin sayısı kesin olarak bilinmemekle beraber bu sayının 30 bin ile 100 bin arasında olduğu tahmin edilmektedir. Morfolojik farklılıklarımıza karşın, insanların kalıtsal yapısı büyük ölçüde birbirine benzerdir. Tüm insanların DNA yapılarının % 99.9'u ortaktır. İnsan genom projesi de, **anlaşma genomu** olarak isimlendirilen bu ortak genlerin neler olduğunun ortaya çıkarılmasını hedeflemektedir. Bu çalışmalar sonucu ortaya çıkacak veri bankası, insanı insan yapan özelliklerin yanında, bir kişiyi diğerinden ayıran özellikleri de gösteren eşsiz bir kaynak olacaktır.

İnsan genom projesi, 1990 yılında uluslararası işbirliği temeline dayalı olarak başlatılmıştır. Her birisi bir üniversite ya da araştırma enstitüsü olmak üzere Amerika Birleşik Devletleri'nden 14, Japonya'dan 2, İngiltere, Fransa ve Çin ve Almanya'dan birer kuruluşun katılımıyla oluşturulan **İnsan Genomu Konsorsiyomu**'nun yoğun çalışmalarının yanı sıra, son yıllarda Celera (ABD) gibi özel kuruluşların da katkılarıyla insan genetik yapısının aydınlatılması yolunda büyük aşamalar kaydedilmiştir.

2003 yılında sonuçlanan proje, insan genomunun fiziksel haritasının tamamlandığını ortaya koymuştur. Bu sonuca ulaşmada kullanılan teknik yaklaşım, özet olarak, insan genomundan elde edilen 175.000 baz çiftlik parçalar yapay bakteri kromozomları haline getirilip bakterilerde çoğaltmak, dizilerin çözümlenmesi yapıldıktan sonra, parçaların birbirleriyle örtüşen dizilerini belirleyerek ve her parçanın özel restriksiyon enzimleriyle kesilme profilini çıkararak genomdaki yerini belirlemektir. Bu çalışmalarda, otomatik DNA sekans analizatörlerinin ve bilgisayar teknolojilerinin büyük katkıları olmuştur. Projenin ortaya koyduğu önemli noktalar ve düşündürdüğü bazı konular şu şekilde sıralanmaktadır:

a) İnsandaki gen sayısı 30.000–35.000 arasındadır. Bu sayı, genom analiz çalışmaları bitirilmiş olan küçük bir bitki de *(A. thaliana)* 25.000, bir tür kurtçukta *(C. elegans)* 19.000 ve meyve sineğinde *(D. melanagaster)* 3.600'dür. Bu veriler, insan organizmasının karmaşık yapısında, genlerden başka faktörlerin de rol alması gerektiğini düşündürmektedir. Bunun açık anlamı, gen sayısından fazla protein çeşidinin üretilmesidir. Örneğin, az sayıda genin yüzlerce antikor molekülünü oluşturması gibi.

b) Fiziksel harita çalışmaları, genlerin insan genomunun belirli bölgelerinde yoğunlaştığını göstermektedir. Genomun diğer bölgeleri ise gen işleyişini düzenleyen binlerce tekrarlamalı dizilerden meydana gelmiştir.

c) İnsan genomunda yapısal gen bölgeleri toplam DNA'nın %1,5'unu oluşturmaktadır. Geri kalan bölümün yarıdan fazlasının tekrarlanan dizilerden **(hurda genler)** ibaret olduğu ve bu tekrarlamalı DNA dizilerinin insanın evrimsel gelişimiyle ilgili, artık kullanılmayan sekanslar olduğu düşünülmektedir.

d) İnsan genom projesinin en ilginç sorunlarından biri de, X ve Y kromozomlarının mutasyonal ilişkileridir. Araştırmacılar X ve Y kromozomlarının tekrarlanan sekansları üzerinde yaptıkları çalışmalarla erkek / kadın mutasyon oranın 2/1 olduğunu saptamışlardır. Bunun anlamı erkek eşey hücrelerinin gelişiminde yeni mutasyonlara olanak sağlayacak daha fazla sayıda hücre bölünmesinin gerçekleşmesi, sperm ve yumurta hücrelerinde farklı DNA onarım mekanizmalarının bulunması olasılığıdır.

e) İnsan genomunda, bakterilerdekine çok benzeyen 200'den fazla gen bulunmuştur. Bu genlerin, genom çalışmaları tamamlanmış omurgalılarda bulunmaması, onların insanı enfekte eden bakteri ya da virüsler aracılığıyla genoma sokulduklarını (**horizontal gen tranferi**) düşündürmektedir. İnsanda bu genlerin pek çoğu, önemli fizyolojik olaylarda (örneğin bağışıklık sisteminde) rol almaktadır.

f) İnsanların genetik olarak % 99,9 oranında aynı olmaları, genom projesinin diğer bir çarpıcı sonucudur. Geriye kalan % 1'lik fark, bireyin kendine özgü özelliklerinin ve bazı moleküler hastalıklarının temelini oluşturmaktadır. Proje çerçevesinde, 1,4 milyon tek nükleotid değişikliği **(single nukleotid polimorfizmi – SNP)** saptanmıştır. Bu SNP kataloğu, hastalıkların tanımlanmasında ve insanın insan olma sürecinde geçirdiği aşamaların ortaya konmasında yeni ufuklar açacaktır.

Yeryüzündeki bazı toplumlarda SNP'nin çok az bazı toplumlarda çok fazla olması, 50.000 – 100.000 yıl önce yaklaşık 10.000 kişilik küçük bir çekirdek topluluktan çoğalarak yeryüzüne yayılan insanların göç yollarını öğrenmede büyük yararlar sağlayacak gibi görünmektedir.

Hastalıkların moleküler temellerinin aydınlatılmasının, kalıtsal hastalıkların yanında kanser, Alzheimer, Parkinson gibi yaygın hastalıkların da erken teşhis ve gen düzeyinde tedavisinin mümkün hale geleceğine kesin gözüyle bakılmaktadır. Elde edilen bulgular farmakogenetiğin hızlı gelişimine ve ilaç endüstrisinde önemli strateji değişikliklerine yol açacaktır.

Bu proje sayesinde, türe özgü DNA sekanslarının incelenmesiyle herhangi bir organizma tanımlanabilir. Bu amaçla çalışan araştırmacılar 10 ayrı DNA bölgesini taramaktadırlar. Kişiden kişiye farklılık gösteren bu DNA bölgelerinden elde dilen veriler, o kişinin DNA parmak izinin çıkarılmasını sağlamaktadır.

İki ayrı kişinin, aynı DNA parmak izine sahip olma olasılığı son derecede düşüktür. Bu durum, suçluların olay yerinde bıraktıkları kanıtların gerçek sahibini bulmaya, yanlış yere suçlanan kişilerin temize çıkarılmasına, suç ya da felaket kurbanlarının tanımlanmasına, babalığın ya da diğer aile ilişkilerinin açıklığa kavuşturulmasına, tükenmekte olan ya da koruma altına alınan türlerin tanımlanmasına, kirliliğe yol açan bakterilerin ya da başka canlı türlerinin belirlenmesine, tarım ve hayvancılıkta canlıların soyağaçlarının çıkarılmasına yardımcı olacaktır.

10.5.Haploid Organizmalarda Kromozom Haritalarının Yapımı

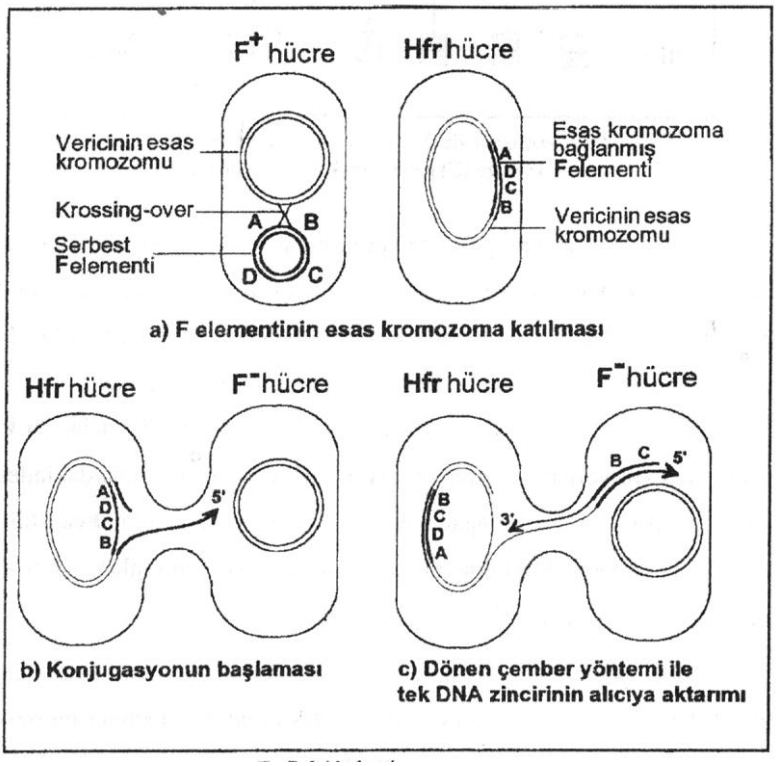
Burada, bazı haploid organizmalarda, önce rekombinasyon olayının nasıl gerçekleştirildiği ve daha sonra da gen haritalarının yapımı ele alınıp incelenecektir.

10. 5. 1. Bakterilerde Rekombinasyon ve Gen Haritalarının Yapılması

Bakterilerde rekombinasyona neden olan iki önemli olaydan birisi **konjugasyon,** diğeri **transformasyon**dur.

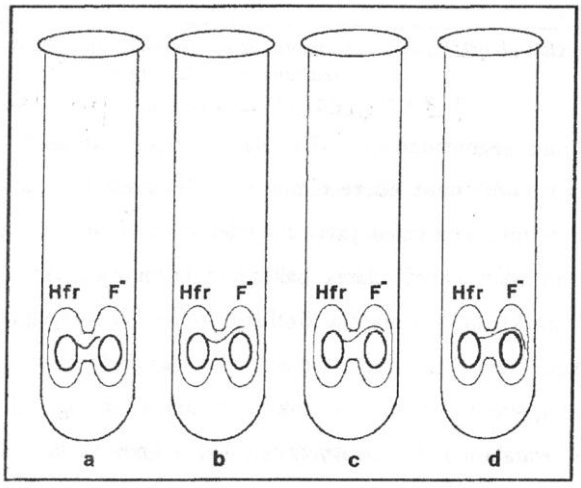
10.5.1.1. Konjugasyon

Konjugasyon verici (F^+ ya da Hfr) ve alıcı (F–) hücreler arasında olur. **F eşey faktörü** esas kromozomuna bağlanmış olan verici hücre, F faktöründen yoksun olan ise alıcı olarak iş görür. Verici ve alıcı bakteriler yan yana gelip aralarında konjugasyon başladığında, esas kromozoma daha önceden bağlanmış olan F faktörünün iplikçilerinden bir tanesi enzimler aracılığıyla kesilir. Kesilen iplikçiğin 5'ucu alıcı hücreye doğru geçerken verici hücrede replikasyon başlar ve onun yeni bir kopyası yapılır. Bu arada, alıcıya geçen F elementinin bir iplikçiği, bakteri kromozomunun bir zincirini de beraberinde sürükler **(Şekil 10.10)**. Alıcıya geçen kromozomun komplementerleri de sentezlenir. Konjugasyonun başlamasıyla verici kromozomunun alıcıya geçmeye başlaması arasında, örneğin *E. coli*'de, yaklaşık 8–9 dakikalık bir süre geçer. Verici kromozomun tamamının alıcı hücreye geçmesi ise 90 dakikada tamamlanır.



Şekil 10 . 10: E. coli'de konjugasyon

Genellikle verici kromozomunun tamamı alıcıya transfer edilmeden önce konjugasyon durdurulur. Vericiden geçen kromozom segmenti ile alıcı kromozomun homolog kısmı arasında sinapsis olur. Bu arada, vericiden gelen segment alıcının kromozomuna bağlanır, alıcı kromozomundan çıkarılan segment ise daha sonra enzimlerle parçalanır. Eğer, vericiden gelen DNA segmenti alıcının orijinal segmentindekine allel olan genleri taşıyorsa, bu durumda alıcı hücre artık **rekombinant hücre** olmuştur. Dolayısıyla, rekombinant hücrelerin bölünmesiyle meydana gelen yavru hücrelerde vericinin bazı özellikleri ortaya çıkar. Bu olaydan yararlanılarak bakterinin kromozom haritasının yapılması mümkün olmaktadır. Bu amaçla, özellikle **kontrollü konjugasyon**dan yararlanılır. Bunun için, çeşitli lokuslar açısından genotipi bilinen verici hücreler, farklı fenotiplere sahip çok sayıdaki alıcı hücre ile bir dizi tüp içerisinde karıştırılır ve aralarında konjugasyon meydana gelmesi sağlanır. Daha sonra, her tüpteki konjugasyon belirli zaman aralıklarında, bir karıştırıcı aracılığıyla durdurulur. Böylece, zamana bağlı olarak vericinin farklı uzunluktaki kromozom segmentlerinin alıcı hücrelere geçmesi sağlanır **(Şekil 10 – 11)**.

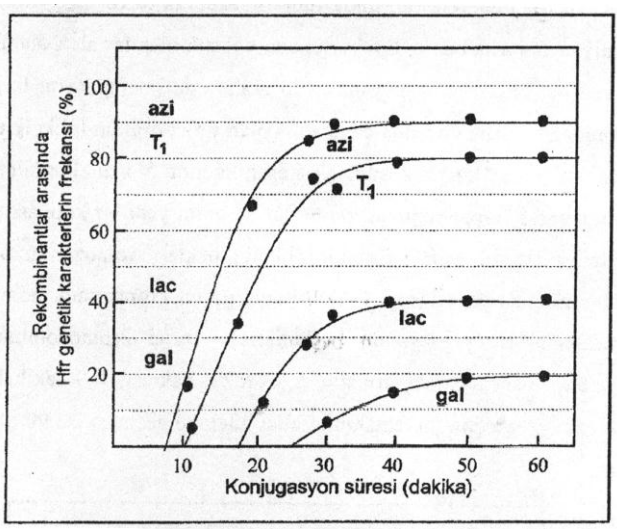


Şekil 10 – 11: Kontrollü konjugasyon. Konjugasyonun a) 8–9. dakikasında, b) 9–10. dakikasında) c) 10. dakikasında, d) 20. dakikasında sona erdirilmiş konjugasyon serileri.

Konjugasyonun kırılmasından sonra alıcı hücrelerin bölünmesiyle meydana gelen yeni hücreler, farklı besiyerlerine aşılanarak onların çeşitli morfolojik ve fizyolojik özellikleri incelenebilir. Çünkü konjuasyonun farklı zaman aralıklarında kırılmasıyla, bu zaman aralıklarında alıcıya transfer edilen genlerin etkileri yeni hücrelerde kendini gösterecektir. Bu teknikte 1 dakikalık zaman birimi **1 harita birimi** olarak kabul edilmektedir.

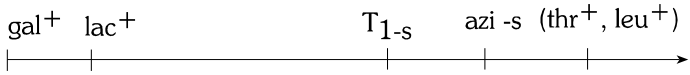
Şimdi, bu teknikten yararlanılarak yapılan ilk harita çalışmalarından biri yani Wolman ve Jacob'un çalışması incelenecektir. Wolman ile Jacob prototrofik Hfr vericileri ile auxotrofik F^- alıcı *E. coli* bakterilerini çaprazladılar; yani onları kontrollü konjugasyona tabi tuttular. F^- hücreleri treonin ve lösin amino asitlerini sentezleyememekte (thr^-, leu^-) sodyum azid ve T_1 – bakteriyofajına duyarlı (azi – s, T_1 – S) ve laktoz ile galaktoz fermentasyonunu yapmamaktaydılar (lac^-, gal^-). Hfr hücreleri ise tüm bu özellikler açısından pozitif idiler. Bu 6 gen bakımından farklı olan hücreler kontrollü konjugasyona tabi tutuldular. Her bir seride, alıcıya ilk geçen genlerin thr^+ ve leu^+ genleri olduğu gözlendi. Bu genlerin geçmesi için yaklaşık 8–9 dakikalık bir süre yeterli olmaktaydı. Konjugasyon süresi 9 dakikayı aştığında azi – S geni thr^+ ve leu^+ genleriyle birlikte görülmeye başlanmış ve yaklaşık 20 dakikalık süre sonunda thr^+ ve leu rekombinantlarının aynı zamanda azi – S genini de taşıdıkları görülmüştür. T_1 – S geni yaklaşık 10 dakika sonra alıcıya geçebilmiş ve % 75 düzeyine kadar çıkmıştır. Lac^+ ve gal^+ genleri ise ancak 20 dakika sonra alıcıya geçebilmiş ve % 75 düzeyine kadar çıkmıştır. Lac^+ ve gal^+ genleri ise

ancak 20 dakika sonra alıcıya geçmiş ve sırasıyla, % 50 ve % 25 düzeyine kadar yükselebilmişlerdir **(Şekil 10 – 12)**. Bu grafiğe bakıldığında,



Şekil 10 – 12: Verici hücre kromozomunun zamana bağlı olarak alıcıya geçmesi ve bunların alıcı da temsil edilme düzeyleri

orijin noktasından uzakta olan genlerin alıcı kromozomuna katılma şanslarının az olduğu sonucu çıkarılmaktaysa da, hücre içerisine giren her bir kromozom segmentinin ya da geninin rekombinasyonla F^- hücresi kromzomuna bağlanma şansı, giriş sırasına bağlı olmaksızın yaklaşık % 50'dir. Buna **post zigotik katılma katsayısı** denilmektedir. Yine yukarıdaki grafikten yararlanarak ve 1 dakikalık zaman süresi 1 harita birimi olarak alınıp bu altı gen için bir kromozom haritası yapmak gerekirse bunun



şeklinde olduğu görülür. Okun bulunduğu kısım kromozomun ilk giriş bölgesini göstermektedir.

10.5.1.2. Transformasyon

Bakterilerde genetik rekombiansyonun ilk kanıtları 1928 yılında Grifith'in *diplococcus pneumoniae* ile yaptığı çalışmalar sonucu ortaya konmuştur. Bu bakterinin iki formu bulunmaktadır. Bunların birincisi, hücre çeperi polisakarit bir kapsülle çevrili olan ve bu nedenle de düzgün görünümlü olan **virü-**

lent (hastalık yapan) tiptir. İkincisi ise, polisakkarit kapsülü olmayan, dolayısıyla pürtüklü görünüme sahip olan zararsız tiptir. Kapsüllü bakteriler deney organizmalarına (örneğin farelere) verildiklerinde, bu hayvanlarda **zatürre hastalalığı**na yol açmakta ve sonunda onları öldürmektedir. Kapsülsüz tipler ise herhangi bir öldürücü ya da hastalık yapıcı etki göstermemektedir. Diğer taraftan, kaynatılarak öldürülmüş kapsüllü bakterilerin de öldürücü etkileri ortadan kalkmaktadır; fakat öldürülmüş kapsüllü tipler ile canlı kapsülsüz tipler karıştırılıp birlikte deney hayvanlarına verildiklerinde onların zatürreden dolayı öldükleri görülmüştür. Bu deney sonucunda ölen farelerden hazırlanan kültürlerde, canlı kapsülsüz bakteriler yanında canlı kapsüllü bakterilerin de bulunduğu görülmüştür. Bu canlı kapsüllü bakterilerin nasıl meydana geldikleri, ancak 1944 yılında Avery ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır. Onların açıklamasına göre, kapsülsüz canlı bakteriler öldürülmüş kapsüllü bakterilerin DNA'ları tarafından kapsüllü duruma dönüştürülmekteydiler ki bu olaya **transformasyon** adı verilmektedir.

Yapılan deneysel çalışmalar, transformasyon ile aktarılan DNA parçacıklarının maksimum 20.000 ve minimum 450 baz çifti büyüklüğünde olduğunu göstermiştir ki bu, tam kromozomun yaklaşık 1/200'ine tekabül etmektedir. Yabancı DNA parçacıklarıyla karşılaşan bir bakteri kültüründe transformasyon oranı, genelde çok düşük olup % 1 dolayındadır. Bunun nedeni, bakteri tarafından alınabilecek (absorblanabilecek) olan parçacık sayısının az oluşu ve alıcı bakteri hücresinde bu DNA parçacıklarını alabilecek bölgelerin sınırlı sayıda olmasıdır. Bu tür giriş bölgelerinin basit deliklerden ibaret olmadığı, tam tersine aktif enzimatik etkinliklerin gerçekleştiği bölgeler olduğu gösterilmiştir. Çünkü **kloromfenikol** gibi protein sentezini engelleyen ya da **dinitrofenol** gibi enerji üretimini bloke eden ajanlar tarafından transformasyon engellenmektedir. Yabancı DNA parçacıklarının girişine olanak veren bölgelerin, genellikle bakterinin aktif olarak bölünen bölgelerinde yer aldığı düşünülmektedir. Çünkü bölünen hücrelerde bölme duvarının meydana geleceği yerlerde geçici çıplak yüzeyler oluşur ve yabancı DNA (ya da değiştirici DNA) parçacığı buradan alıcı hücreye girebilir. Bununla ilgili diğer bir görüş de bakterilerin transformasyona uygun oldukları devrelerde onların yüzeyindeki birçok reseptör bölgenin oluşması ve bu bölgelerde sentezlenen bazı enzimlerin DNA'yı bağlamak için katalitik olarak çalıştığı şeklindedir.

Hangi mekanizmayla olursa olsun alıcı hücreye giren değiştirici DNA, alıcının kromozomuna katılır. Bu araştırıcılara göre bu olay, çift zincirli değiştirici DNA'nın direkt olarak bağlanmasıyla gerçekleştirilir. Diğer bazı araştırmacılara göre ise, hücreye giren değiştirici DNA'nın zincirleri önce birbirlerinden ayrılır ve bu zincirlerden bir tanesi alıcının kromozomuna katılarak transformasyonu gerçekleştirir. Ancak, bunlardan birinci yol, akla daha yatkın görülmektedir. Artık bu alıcı bakterinin bölünmesiyle meydana gelecek olan yeni bakteriler vericiden gelen DNA segmentini de içereceklerinden, onlar rekombiant

bakteriler olacaklar ve fenotiplerinde vericiden gelen genlerin etkileri de gözlenecektir. Dolayısıyla onların fenotipleri belli ölçülerde değişmiş olacaktır.

Bakteri kromozom haritalarının yapılmasında yararlanılan bir diğer olay da bu transformasyondur. Transformasyon sırasında verici hücreden alıcıya geçen DNA segmenti bir tek gen (A) taşıyabileceği gibi ikinci bir geni de (B) taşıyabilir. Eğer bu iki gen (A ve B) birbirlerine yeterince yakınsa, A geninin transformasyonu sırasında B geni de transformasyona katılır **(çifte transformasyon)**. Eğer A ile B geni aynı kromozom parçası üzerinde bulunamayacak kadar birbirlerinden uzaksalar, çifte transformasyon olayı A ve B genlerini ayrı ayrı taşıyan iki DNA segmentinin aynı anda alıcı hücreye geçmesiyle mümkündür. Bu durumda çifte transformasyonun frekansı, A ve B genlerinin ayrı ayrı transformasyon frekanslarının çarpımına eşittir. Bu nedenle, birbirlerine çok yakın iki genin çifte transformasyon yapabilme frekansı, bağımsızlık durumunda beklenen frekanstan çok daha yüksektir.

Transformasyonlardan yararlanarak bağlantı analizinin nasıl yapıldığının bir örneği *B. subtilis*tir. *Bacillus subtilis* bakterisinde, triptofan ve tirozin amino asitlerini sentezleme bakımından auxotrof olan (trp^-, tyr^-) bakterilerde, bu iki gen arasındaki bağlantının analiz edilmesi için bu bireyler protrof olan (trp^+, tyr^+) bireylerin DNA'ları ile trp^+tyr^- ve trp^-tyr^+ şeklinde tek transformasyonların yanında trp^+tyr^+ şeklinde çift transformasyonlara da uğratılmalıdır. Bu amaçla yapılan denemelerin birinde trp^-tyr^- alıcı hücrelerine trp^-tyr^+ tipindeki verici DNA'lar karışımı verilmiş ve sonuçta üç transformasyon grubunun ortaya çıktığı görülmüştür. Bunlardan iki tanesi tek transformasyonları ve bir tanesi de çift transformasyonları temsil etmektedir. Daha sonra, yine trp^-tyr^- alıcılarına trp^+tyr^+ tipinde DNA'lar verilmiş ve çifte transformasyon grubunun önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir **(Tablo 10–3)**. Bu sonuçlar trp ve tyr lokuslarının birbirlerine bağıntılı olduğunu göstermektedir.

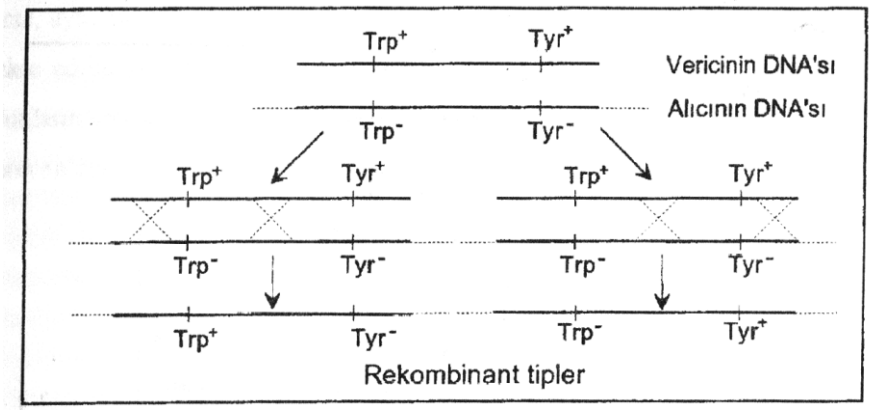
Tablo 10 – 3:*Bacillus sutbtilisde trp^-tyr^+ hücrelerinden oluşan tek ve çift transformasyon gruplarının sayısı*

Vericinin DNA'sı		Alıcı Hücreler	Transformasyon Grupları	Koloni Sayısı
trp^+ tyr^- trp^-tyr^+	X	trp^+tyr^-	trp^+tyr^-	190
			trp^-tyr^+	256
			trp^+tyr^+	2
trp^+tyr^+	X	trp^-tyr^-	trp^+tyr^-	196
			trp^-tyr^+	328
			trp^+tyr^+	367

Tablodaki rekombinant kolonilerin oranından yararlanılarak genler arasındaki mesafe hesaplanabilir. Tablodaki esas rekombinant koloniler, denemenin ikinci kısmında elde edilen trp^+tyr^- ve trp^-tyr^+ tipleridir. Bu rekombinant tiplerin oluşumu aşağıdaki gibi şematize edilebilir.

Trp ve tyr genleri arasındaki mesafeyi hesaplamak için rekombinant (ya da transformant) kolonilerin sayısı toplanır ve meydana gelmiş olan toplam koloni sayısına oranlanır. **Tablo 10–3**'te, rekombinantların sayısının 196+328 = 524 ve toplam koloni sayısının da 196 + 328 = 891 olduğu görülmektedir. Öyle ise krosingover oranı; 542 / 891 = 0,60 (%60)'tır.

Elde edilen bu sonuçlar, eşeyli üremedeki rekombinasyon frekanslarıyla elde edilen sonuçlar kadar kesin ve sabit değildir. Yine de, başka sonuçlarla yaklaşık bir karşılaştırma olanağını vermektedir. Aşağıda transformasyon olayının mekanizması şematik olarak gösterilmiştir.



Transformasyon olayından yararlanarak ikiden fazla gen arasındaki bağlantıyı da analiz etmek olasıdır. Örneğin, a, b ve c genleri, sırasıyla, triptofan, histidin ve tirozin amino asitlerinin sentezini kontrol eden genler olsun. $a^+b^+c^+$ genotipindeki verici hücreden $a^-b^-c^-$ genotipindeki alıcı hücreye transformasyon yoluyla geçen DNA moleküllerinin meydana getirdiği rekombinant kolonilerin özellikle saptanması gerekir. Eğer bu genler, aynı DNA segmenti üzerinde bulunamayacak kadar birbirlerinden uzaktaysalar, $a^-b^-c^-$ alıcı genotipi de dahil olmak üzere 8 rekombinasyon grubu oluşur. 1963 yılında yapılan bu denemenin sonucu **Tablo 10–4**'te görülmektedir.

Tablo 10 – 4: *$a^+b^+c^+$ (verici) x $a^-b^-c^-$(alıcı) transformasyon sonucu oluşan rekombinant koloni sayıları*

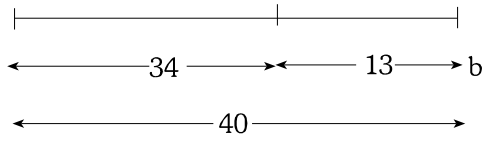
Rekombinant Koloniler						
a^-	a^-	a^-	a^-	a^+	a^+	a^+
b^-	b^+	b^+	b^-	b^-	b^+	b^+
c^+	c^-	c^+	c^-	c^+	c^-	c^+
685	418	3660	2600	107	1180	11940

Bu tablodaki değerleri kullanarak söz konusu üç gen arasındaki bağlantı mesafesi **Tablo 10–5**'teki gibi hesaplanabilir.

Tablo 10 – 5: *a, b, c genleri arasındaki bağıntının hesaplanması.*

a – b	Rek a^+b^- Rek a^-b^+ Orj a^+b^+	2600 + 107 418 + 3660 1180 + 11940	6785 / 19905 = 0,34
a – c	Rek a^+ c^- Rek a^-c^+ Orij a^+c^+	2600 + 1180 685 + 3660 107 + 11940	8125 / 20172 = 0,40
b–c	Rek b^+ c^- Rek b^-c^+ Orij b^+c^+	418 + 1180 685 + 107 3660 + 11940	2390 / 17990 = 0,13

Bu tablodaki bağıntı değerleri dikkate alınarak a, b ve c genlerinin kromozom haritasının

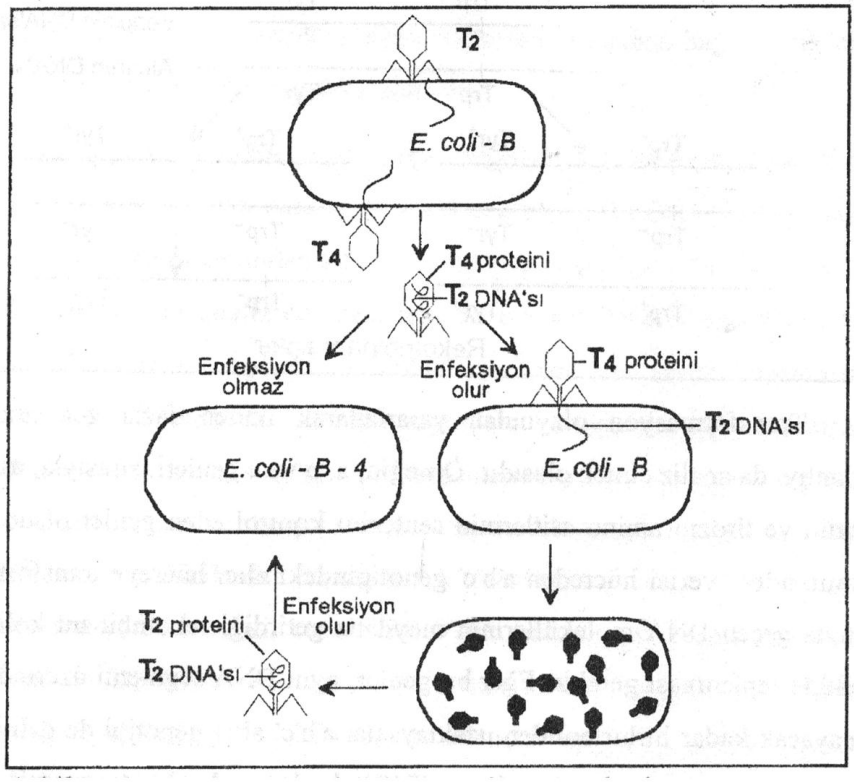


şeklinde olduğu ortaya konulabilir. Yani genlerin kromozom üzerindeki sıralanışı a–b–c şeklindedir. Tablodaki bağlantı değerleri dikkatle incelenirse bu değerlerin diploid organizmalarda olduğu gibi toplanamadığı görülür.

Her ne kadar bu değerlere düzeltme teknikleri uygulanabilirse de, tekrarlanabilirliği çok zayıf olduğundan kesin rakamların fazlaca önemi yoktur. Önemli olan genlerin birbirlerine göre olan nisbi uzaklıklarıdır. Yukarıda da belirtildiği gibi, bu örnekte gen sırası a – b – c şeklindedir.

10.5.2. Virüslerde Rekombinasyon ve Gen Haritalarının Yapılması

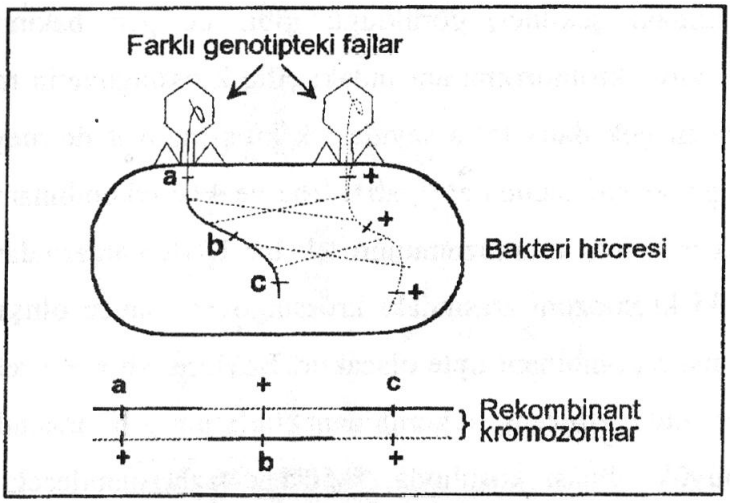
Eğer farklı genotiplerdeki virüsler aynı bakteri kültürü üzerinde yetiştirilirse, aynı bakteri hücresinin farklı genotipteki virüsler tarafından aynı anda enfekte edilmesi sağlanmış olur. Bu tür bir olayın iki önemli sonucu gözlenir. Bunların birincisi, virüslerde **fenotipik karışım** ve ikincisi de **genetik rekombinasyon**dur.



Şekil 10 – 13: Virüslerde fenotipik karışım olayının mekanizması

Fenotipik karışım olayında temel mekanizma, bir virüsün DNA molekülünün bir başka virüsün proteini tarafından kuşatılmasıdır. Bu şekilde meydana gelen virüsler ilk nesilde proteinin ait olduğu virüsün fenotipini gösterirler, fakat ikinci nesilde tamamen sahip oldukları DNA'ya, yani kendi genotiplerine uygun fenotipik özellikler gösterirler. Örneğin, T_4 bakteriyofajı *E. coli*'nin B – 4 ırkını enfekte edememektedir fakat T_2 bakteriyofoji onu enfekte edebilmektedir. T_4 ve T_2 bakteriyofajlarının her ikisi birlikte B ırkı bakteri kültürü üzerinde yetiştirilirse, yani onları birlikte enfekte etmeleri sağlanırsa, T_4 bakteriyofajlarının bazılarının B ırkı bakteri üzerinde bir nesil çoğaldıktan sonra söz konusu

B – 4 ırkını enfekte edilebildikleri görülür. Ancak bunların verdikleri yeni nesillerin bütün özellikleri T_2 fajlarınınki ile aynıdır. Bu durum yalnızca bir nesil sürmekte ve T_4 proteinin içerisinde taşınan T_2 DNA'sı bir sonraki nesilde yine T_2 proteinlerini sentezleyerek genotipik karışımı sona erdirmektedir. Bu olay **Şekil 10–13**'te görülmektedir.



Şekil 10 – 14: Virüslerde rekombinasyon mekanizması

Virüslerdeki fenotipik karışım yalnızca bir nesil devam ettiği halde, genetik rekombinasyonun sonuçları kalıcıdır ve nesiller boyu sürmektedir. Virüslerdeki rekombinasyon olayı da diğer organizmalarda olduğu gibi, farklı genotiplere sahip iki virüsün kromozomları arasında gerçekleşen fiziksel parça değişimiyle olmaktadır **(Şekil 10 – 14)**.

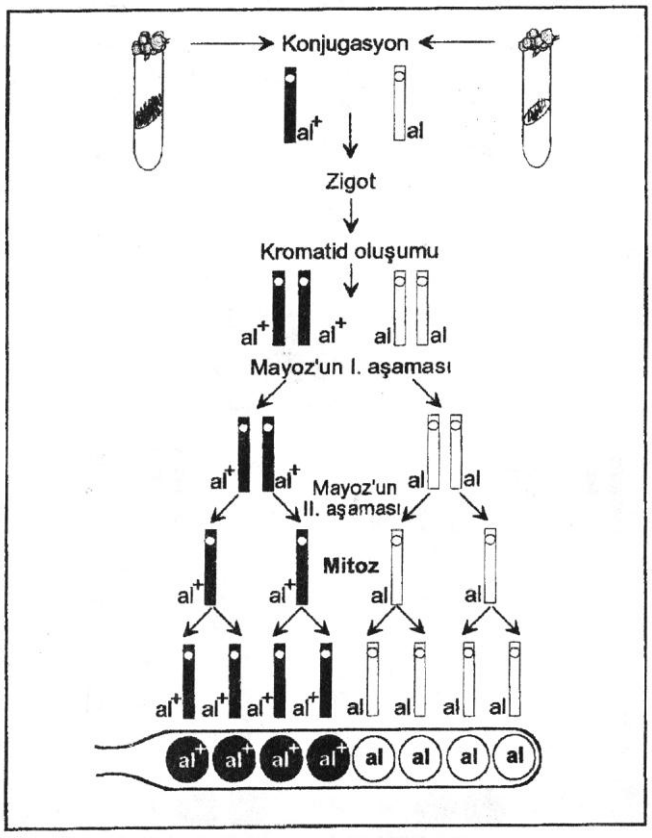
Görüldüğü gibi, üç gen bakımından farklılık gösteren iki virüs kromozomu arasındaki çifte krosingoverin meydana geldiği bölgede, ondan çok daha fazla sayıda tek krosingoverde meydana gelebilir. Tek krosingover sonucunda a^{++}, ab^{+}, ^{+}bc ve ^{++}c rekombinant genotipler ortaya çıkacaktır. Virüs kromozomunun tek bir DNA parçasından ibaret olması nedeniyle, iki kromozom arasındaki krosingover sonucu oluşan yeni kromozomların hepsi rekombinant tipte olacaktır. Böylece, ab x^{++} şeklindeki bir çaprazlamadan elde edilecek rekombinant tiplerin, a – b arasındaki mesafenin yeterince büyük olması koşuluyla, % 50'den fazla olabileceği düşünülebilir. Ancak, çaprazlama tekniğinin bir sonucu olarak gözlenen rekombinasyon frekansı hiçbir zaman % 50'yi geçmemektedir. Aynı anda bir bakteri kültürüne aşılanan eşit sayıdaki iki farklı genotipin eşlenmesinin tamamen rastgele olmasından dolayı, teorik olarak beklenen rekombinasyon oranı da % 50 dolayında olacaktır. Söz ko-

nusu genler arasındaki mesafelerin hesaplanması, aynen diğer organizmalarda izlenen tekniklerle yapılmaktadır. Yani oluşan rekombinant virüslerin sayısı, toplam virüs sayısına oranlanarak sözkonusu mesafeler bulunmaktadır.

10.5.3. Mantarlarda Rekobinasyon ve Kromozom Haritalarının Yapılması

Bir çeşit mantar olan *neurospora*nın hayat devrinde farklı eşlemelere ait haploid hiflerin birleşmesiyle diploid zigotun oluştuğu bilinmektedir. Askus içerisindeki zigotun önce mayoz ve arkasından da mitoz bölünme geçirmesiyle 8 adet **askospor** meydana gelir. Bu sporlar, askus içerisinde doğrusal bir şekilde dizili olarak bulunurlar. *Neurospora*da görülen bu eşeyli üreme şekli, mantarlarda rekombinasyon olayının anlaşılmasında ve kromozom haritalarının yapılmasında büyük kolaylık sağlar. Çünkü **Şekil 10– 15** ve **10 – 16**'da da görüldüğü gibi, mayoz bölünme sonucu oluşan dört haploid ürünü ayrı ayrı analiz etme olanağı bulunmaktadır.

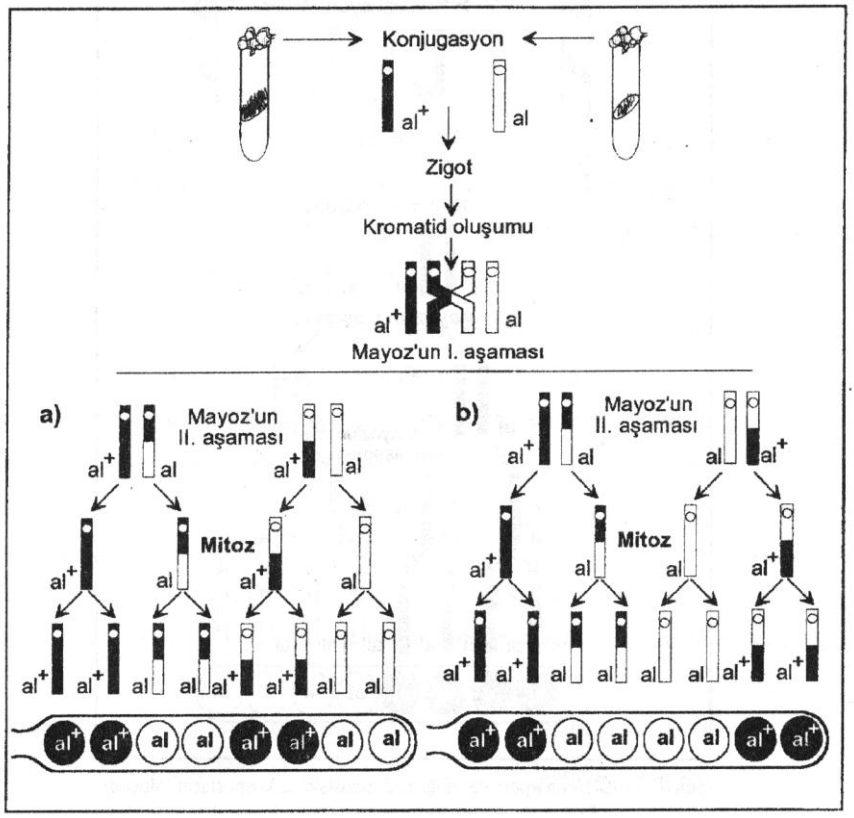
*Neurospora*da bir gen lokusu ile sentromer arasında krosingover meydana gelmemişse, bu gene ait allellerin zigottaki mayozun birinci bölünmesi sırasında birbirinden ayrıldığı gözlenebilir **(Şekil 10 – 15)**. Eğer, söz konusu gen ile sentromer arasında krosingover meydana gelmişse, allellerin birbirlerinden ayrılması mayozun ikinci bölünmesinde olur **(Şekil 10 – 16)**.



Şekil 10 – 15: Neurosporada doğrusal dizilişte askosporların oluşumu. Lokus ile sentromer arasında krosingover olmaması durumunda gözlenen I. bölünme ayrışması

İkinci bölünme ayrışımı gösteren her askus, gen ile sentromer arasında ve dört kromatidin yalnızca ikisi arasında meydana gelecek krosingover sonucu oluştuğuna göre, diğer iki kromatitte rekombinasyon meydana gelmez. İkinci bölünme tipi lokuslarda, kromatitlerin yalnızca yarısı rekombinasyona uğradığından rekombinasyon yüzdesi (oranı) ikinci bölünme askuslarının oranının yarısına eşit olur. Bu şekilde, yalnızca ayrışımın hangi bölünmede olduğuna bakılarak ve aşağıdaki formül kullanılarak bir gen ile sentromeri arasındaki rekombinasyon frekansı (yüzdesi) ve dolayısıyla aralarındaki mesafe hesaplanabilir. Buna göre,

$$\text{Rekombinasyon frekansı} = \frac{1}{2} \times \frac{\text{(II. bölünme ayrışımı)}}{\text{(II. bölünme ayrışımı + I. bölünme ayrışımı)}}$$



Şekil 10 – 16: Neurosporanın normal (al^+) ve albino (al) ırkları arasındaki çaprazlama sonuçları.(a) Gen lokusu ile sentromer arasında krosingover olmaması (b) krosingover olması. II. bölüme ayrışımı. (Stickberger 1979'dan).

Örneğin, *neurospora*da al al x^{++} çaprazlaması ele alınacak olursa, krosingover olmadığı takdirde tetrad kompozisyonu (al al ++) iken, krosingover meydana geldiğinde tetrad dizilişi (al + al +) ya da (al ++ al) şeklinde olacaktır. Yapılan deneysel bir çalışmada, 129 tetrat birinci bölünme ayrışımı (alal++) gösterirken, 141 tetrat da ikinci bölünme ayrışımı [(al + al +) ya da (al ++ al)] göstermiştir. Bu sonuçlara göre, albinizim (al) geni ile sentromer arasındaki mesafe hesaplanabilir. Yukarıda da belirtildiği gibi, bu mesafe rekombinasyon oranına eşit olacaktır. Rekombinasyon oranı =

1/2[{(141)/(141+129)] = 0,26 (% 26) olarak hesaplanacağından albinizim (al) geni ile sentromer arasındaki mesafe 26 sM olacaktır.

10.5.3.1. Bağlantının Saptanması

Mantarlarda bağlantının saptanmasında kullanılan yöntem, genel olarak diploidler için kullanılan yöntemle aynıdır. Bu organizmalarda orijinal (atasal) gametler rekombinant gametlerle karşılaştırılır ve bağımsızlık prensibinden sapmalar gözlenir. Mantarlarda, orijinal genotipleri içeren tetradlara **orijinal ditip**, rekombinant genotipleri içeren tetratlara **rekombinant ditip** adı verilir. Bu tetratlarda oluşan mayotik ürünler ikişer ikişer birbirlerinin aynıdır. Bunlar dışında bir de **tetratipler** vardır, ki bunların mayotik ürünlerinin dördü de farklı genotiplere sahiptir ve bunlar hesaplamalar sırasında dikkate alınmazlar. Çünkü tetratipler bağlantı durumunda oluşabilecekleri gibi bağımsızlık durumunda da oluşabilirler. Orijinal (atasal) ve rekombinant tiplerin yaklaşık eşit sayıda olması, genler arasında bağlantının bulunmadığını gösterir.

Örneğin, *neurospora*nın adenin sentezlemeyen (ad) ve eşey tipi **A** olan ırkı ile adenin sentezini yapabilen (+) ve eşey tipi **a** olan ırkı arasında yapılan bir çaprazlamanın, yani **ad A X + a** çaprazlamasının sonuçları aşağıdaki gibi elde dilmiştir.

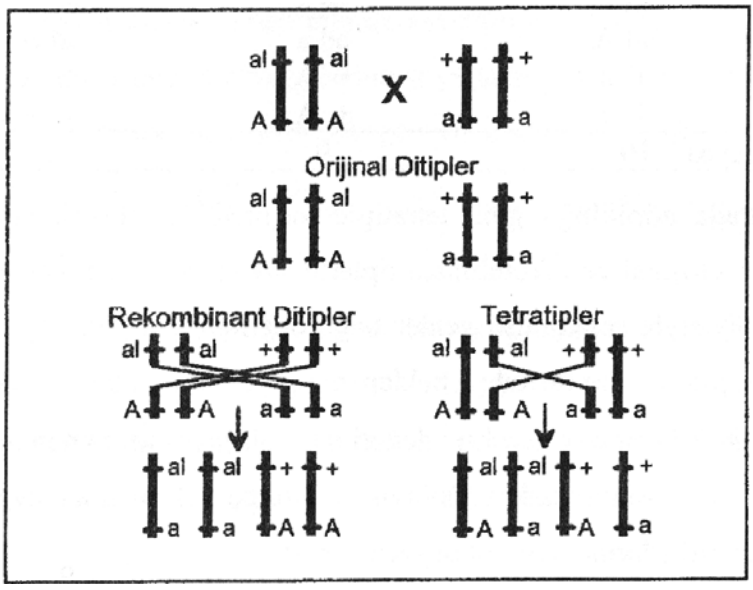
Burada görüldüğü gibi, tetratipler orijinal ve rekombinant tiplerin bir karışımıdır. Orijinal ve rekombinant tiplerin sayısı ise hemen hemen birbirlerine eşittir. Dolayısıyla söz konusu genler bağlı değillerdir. Eğer, orijinal ve rekombinant grupların her birinde beklenen sayı 9,5 olarak kabul edilirse (10+9 = 19/2 = 9,5), elde edilecek x^2 değeri 0,05 olacaktır ki bunun tekabül ettiği P değeri de % 80 dolayındadır. Dolayısıyla sonuç 1 : 1 oranına uygun olacaktır.

Orijinal Ditipler	Rekombinant Ditipler	Tetra Tipler
ad A	ad a	ad a
ad A	ad a	ad A
+ a	+A	+ a
+ a	+ A	+ A
Sayısı : 10	9	1

İki gen arasında bağlantı olduğunda, rekombinant ditiplerin sayısı (frekansı) orijinal ditiplere göre önemli ölçüde düşer. Örneğin, yine *neurospora*da kendisi albino (al) ve eşey tipi A olan bir ırk ile yabanıl ve eşey tipi a olan diğer bir ırk arasındaki çaprazlamanın, yani alA x +a çaprazlamasını sonuçları aşağıdaki gibidir:

Orijinal Ditipler	Rekombinant Ditipler	Tetra Tipler
al A	al a	al a al a al a
al A	al a	+ a al A + A
+ a	+ A	al A + a al A
+ a	+ A	+ A + A + a
Sayısı : 24	3	27

Görüldüğü gibi, orijinal (atasal) ve rekombinant ditipler arasındaki fark oldukça büyüktür ve bu fark istatistiksel açıdan da önemlidir (x^2 = 14,82). Bu durum iki lokus arasında bağlantının var olduğunu gösterir. Bu örnekte, orijinal ditipler krosingoverin olmadığı **tetradları**, rekombinant ditipler ise çoğunlukla tek krosingoverin olduğu **tetradları** temsil etmektedir. **Şekil 10 – 17**, bu grupların nasıl olduğunu göstermektedir.



Şekil 10 – 17: Orijinal, rekombinant ve tetratiplerin oluşumu

10.5.3.2. İki Gen Arasındaki Mesafenin Hesaplanması

İki gen arasında, bağlantının varlığı ortaya konulduktan sonra bu iki gen arasındaki mesafenin hesaplanması için şu yol izlenir: Eğer tetradlar düzenli ise her genin sentromeriyle arasındaki mesafe hesaplanır. Genler, kromozomun aynı kolunda ise bulunan değerler birbirlerinden çıkarılır, farklı kollarda iseler bulunan değerler birbirlerine eklenir. Bir gen ile sentromeri arasındaki mesafenin nasıl hesaplandığı 10.5.3 başlığında anlatılmıştır.

10.6.Mitotik Rekombinasyon

Stern 1936 yılında, mitoz sırasında da homolog kromatitler arasında genetik madde değişiminin olduğunu göstermiştir. Olay ilk kez *drosophila*da saptanmış olmakla beraber, mantarlarda da çokça görülmektedir. Stern yaptığı çalışmada, *drosophila*da eşeme bağlı sarı vücut rengi **(y)** ve kıvrık kıl **(sn)** karakterlerinin kalıtımını izlemiştir. Bu iki gen resesif olup X – kromozomunun üzerinde ve birbirlerine çok yakın lokuslarda yer alırlar. Bu genler açısından heterozigot olan bir dişi sinek yabanıl tipte olur ve somatik hücrelerin tamamının aynı karakteri göstermesi beklenir. Ancak, bu heterozigot dişilerde sarı lekelerin ve bunların hemen yanı başında da kıvrık vücut kıllarının geliştiği bölgelerin varlığı ilk kez Stern tarafından gözlenmiştir. Bu varsayımlar, mutasyon teorisiyle açıklanmaya çalışılmışsa da, farklı iki lokusta aynı anda iki mutasyonun meydana gelebilme olasılığı yok denecek kadar azdır. Fakat, eğer mitoz bölünme sırasında kardeş olmayan kromatitlerin **y – sn** bölgesinde bir krosingover meydana gelmişse, vücutta sarı lekelere ve kıvrık kılların oluşumuna yol açan hücre kümelerinin ortaya çıkması mümkündür. Bu bir **mitotik rekombinasyon** ya da **mitotik krosingover** olayıdır. Mitotik krosingover de, mitozda bivalentlerin dört kromatitli olduğu evrede meydana gelir.

*Drosophila*da rekombinant somatik hücreleri izole edip çoğaltmak teknik olarak pek olası değildir; ancak bazı mantarlarda bu güçlük kolayca aşılabilmektedir. Hatta bu organizmalarda mitotik rekombinasyon bağlantının saptanması ve ölçülmesinde de yardımcı ya da temel yöntem olarak kullanılmaktadır.

Mayotik ve mitotik rekombinasyon arasındaki en belirgin fark, meydana gelme sıklıklarıdır. Tahmin edileceği gibi, mitotik rekombinasyon çok azdır. Ayrıca bir kromozomda bir mitotik krosingoverin meydana gelmesi aynı kromozomda ve hatta bir diğer kromozomda başka bir krosingoverin oluşması şansını da azaltır. Mayotik krosingover ise hemen hemen her kromozomda meydana gelir ve çift krosingoverlerin meydana gelmesi de oldukça olağandır. Bununla beraber, mitotik rekombinasyonun mekanizması ilke olarak mayozdakinin aynıdır.

Mitotik rekombinasyon genetikte yararlı bir araçtır; çünkü o **somatik mozaikler**in meydana gelmesine neden olur. Somatik mozaiklerde, genetik olarak farklı olan iki ya da daha fazla tipte doku oluşur. Bu şekilde meydana gelen mutant doku, belirli bir hücre soyunun gelişimindeki davranışını ve farklılaşmasını izlemek için kullanılabilir.

ONUNCU BÖLÜM İLE İLGİLİ SORULAR VE PROBLEMLER

10.1. Aşağıdaki terimleri tanımlayınız ve eşleştirilmiş terimlerin üyeleri arasındaki farkı belirtiniz.

a) Bağlı ve bağlı olmayan genler

b) Bağlantı haritası ve bağlantı grubu

c) Atasal tip gamet ve rekombinant tip gamet

d) *cis* ve *trans* bağlantı fazı

e) Mayotik ve mitotik rekombinasyon

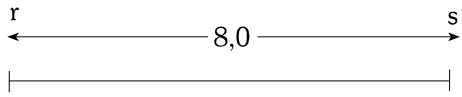
f) Genom ve insan genom projesi

10.2. a^+b^+ / ab x ab/ab geri çaprazlaması aşağıdaki yavruları vermiştir: 882 a^+a b^+b : 101 a^+ a bb : 117 aab$^+$b : 900 aa bb

a) a^+ ve b^+ genleri bağlı mıdır? Niçin?

b) Rekombinant tiplerin frekansı nedir?

10.3. Herhangi bir organizmada r ve s lokusları



şeklinde bağlantı göstermektedir.

Rs/rS dihibridinin test çaprazlaması sonucu meydana gelecek yavruların tiplerini ve frekanslarını saptayınız.

10.3. Domates bitkisinde, yuvarlak meyve şeklini kontrol eden O geni uzun meyve şeklini kontrol eden o alleline ve düzgün meyve kabuğunu meydana getiren P geni de buruşuk meyve kabuğunu meydana getiren p alleline dominanttır.

Bu genlerle ilgili iki ayrı çaprazlama denemesi aşağıdaki sonuçları vermiştir.

1. Atasal çaprazlama: Yuvarlak – düzgün x Uzun – buruşuk

   F_1: Hepsi yuvarlak düzgün.

2. Atasal çaprazlama: Yuvarlak – buruşuk x Uzun – düzgün

   F_1: Hepsi yuvarlak – düzgün

1. çaprazlama sonucu meydana gelen F_1 bireylerinin geri çaprazlamasıyla F_2'de % 46 yuvarlak – düzgün, % 4 yuvarlak – buruşuk, % 4 uzun – düzgün ve % 46 uzun – yuvarlak birey ortaya çıkmıştır.

2. Çaprazlama sonucu meydana gelen F_1 bireylerinin geri çaprazlamasıyla ise F_2'de % 4 yuvarlak düzgün, % 46 yuvarlak – buruşuk, % 46 uzun – düzgün ve % 4 uzun – buruşuk birey ortaya çıkmıştır.

a) Her iki çaprazlamada adı geçen F_1 bireylerinin genotiplerini belirleyiniz.

b) Meydana gelen sonuçları açıklayınız.

10.5.* Farelerde albinizm c ve d resesif genlerinin birinin ya da her ikisinin homozigot olduğu durumlarda meydana gelir. Renk oluşumu için bireyin her iki genin dominant allellerine (C – D–) sahip olması gerekmektedir.

Dihibrid bir erkek (CcDd) ile albino (ccdd) dişilerin çaprazlanması sonucunda 148 albino ve 52 renkli yavru meydana gelmişse, söz konusu iki lokus bağlı mıdır? Niçin?

10.6. AaBb dihibridinin kendileştirilmesiyle meydana gelen yavrular arasında % 4'ü çift resesif fenotipe (aabb) sahiptir.

a) Söz konusu gen lokusları bağlı mıdır?

b) Eğer bağlı ise, heterozigot ebeveynin bağlantı fazı *cis* mi yoksa *trans* mıdır?

10.7.* Altıncı (6) sorudaki AaBb dihibrid bitkisinin kendileştirilmesiyle meydana gelen yavruların diğer fenotipik gruplarının beklenen frekansları ne olur?

10.8.* Aşağıdaki bağlantı verilerini göz önüne alarak söz konusu lokusların genetik haritasını çıkarınız.

Gen lokusları:	a – b	b – c	c – d	d – e	c – e
% Rekombinasyonlar:	8	6	2	4	6

10.9.* Tavşanlarda farklı kürk renkleri B ve C genlerinin çeşitli kombinasyonları sonucu meydana gelir. Buna göre, B – C – bireyleri siyah, bbC – bireyleri kahverengi, —cc (B – cc ya da bbcc) bireyleri albinodur. Çeşitli çaprazlama sonuçları a ve b genlerinin bağlı olduğunu göstermiştir.

Dihibrid bir erkeğin, çok sayıdaki çift resesif albino (bbcc) dişilerle çaprazlanması sonucunda 65 siyah, 34 kahverengi ve 101 albino yavru meydana gelmiştir.

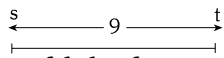
a) Dihibrid ebeveynde genler *cis* tarzında mı yoksa *trans* tarzında mı bağlıdır?

b) Bu lokuslar arasındaki harita uzunluğunu hesaplayınız.

c) Bu test çaprazı serisindeki dihibrid erkek, aslında iki homozigot ırkın çiftleştirilmesi sonucu elde edilmiştir. Söz konusu bu ırkların genotipleri nedir?

10.10.**Drosophila***da siyah vücut rengi resesif (s) ve bar göz karakteri dominant (B) genleriyle kontrol edilmektedir. Bu özelliklerin her ikisi de eşeye bağlı olup birbirlerinden 14 harita birimi uzaklıkta yer almaktadır. Heterozigot s^+B/sB^+ dişilerinin siyah renkli – yabanıl gözlü erkekle çaprazlanmasıyla meydana gelecek yavru nesilde hangi fenotipik gruplar beklenir? Bu fenotipik grupların oranları ne olur?**

10.11.* s ve t lokusları aşağıdaki şekilde bağlantı göstermektedir.



s^+t / st^+ x s^+t^+/ st dihibrid çaprazlaması sonucu meydana gelecek yavruların hangi oranlarda olmasını beklersiniz?

10.12.*Farklı gen lokusu çiftleri bakımından dihibrid olan üç bitki kendileştirilmiştir. Her bir çaprazlama sonucu meydana getirilen çift resesif yavruların frekansı aşağıda verilmiştir. Her üç çaprazlamadaki dihibrid ebeveynlerin bağlantı fazını belirleyiniz ve ilgili harita uzunluklarını hesaplayınız.

Kendileştirilen Dihibridler:	AaBb	BbCc	CcDd
Çift resesif yavrular ve frekansları:	% 1,00	% 6,25	% 9,00
	aabb	bbcc	ccdd

10.13. Mısır *(zea mays)* bitkisinde çekirgelere karşı direnç sağlayan a geni 1.ci kromozom üzerinde ve 34. lokusta yer almaktadır. Bir çeşit mantar olan *helmintosporium carbonum*a dirençli olmayı sağlayan H geni ise aynı (1.) kromozomun 78. lokusunda yer almaktadır.

aahh x AAHH çaprazlamasından meydana gelen F_1 bitkilerinden bir tanesi, çift resesif homozigot (aahh) ebeveyn ile geri çaprazlanırsa, meydana gelen yavru dölde hem çekirgelere hem de *H. carbonum*a dirençli olan bireylerin oranı ne olur?

10.14. İnsanlarda hemofili – A ve kırmızı – yeşil renk körlüğünden sorumlu olan resesif genler X – kromozomu üzerinde ve birbirlerinden yaklaşık 10 harita birimi uzaklıkta yer almaktadır. ABO lokusu, ise 9 nolu kromozom üzerindedir. Kan grubu AB olan normal bir erkek (yani hemofilik ve renk körü değil), kan grubu yine AB olan normal bir kadınla evleniyor; ancak kadının annesi renk körü, babası hemofiliktir. Evlenen kadın ve kocası çocuklarıyla ilgili çeşitli alternatifleri düşünmektedirler.

a) Onların ilk çocuklarının renk körü olma olasılığı ne olur?
b) İkinci çocuklarının A grubu – hemofilik ve renk körü olma olasılığı ne olur?
c) Onların üçüncü çocuklarının ebeveynler gibi AB kan grubu ve normal olma olasılığı ne olur?

10.15. *Drosophila*da kırmızı göz (cn^+) cinnabar (zencefil rengi) göze (cn), normal kıl sayısı (rd^+) azalmış kıl sayısına (rd) ve uzun kanat şekil (vg^+) de kısa kanat şekline (vg) dominanttır. Bu üç karakterden sorumlu gen çiftlerinin hepsinin II. kromozom üzerinde yer aldıkları bilinmektedir.

Bu üç özellik bakımından trihibrid olan dişi bir *drosophila*nın üçlü resesif homozigot bir erkek drosophila ile geri çaprazlanması sonucu aşağıdaki döl meydana gelmiştir:

cinnabar – eksik – kısa	:	406
cinnabar – eksik – uzun	:	46
cinnabar – normal – kısa	:	28
cinnabar – normal – uzun	:	3
kırmızı – normal – uzun	:	438
kırmızı – normal – kısa	:	45
kırmızı – eksik – uzun	:	33
kırmızı – eksik – kısa	:	1

a) Hangi yavru grupları atasal tiplerdir? Hangileri tekli rekombinant tiplerdir? Hangileri çift rekombinant tiplerdir?
b) Krosingoverlerin sayısı ve lokasyonuna dayanarak her bir rekombinant grubun en olası orijinini saptayınız.
c) Genler arasındaki mesafeyi hesaplayınız ve söz konusu lokusların bağlantı haritasını çıkarınız.
d) Buradaki söz konusu lokus takımı için uyum kat sayısını hesaplayınız.

10.16.*Mısır bitkisinde yaprakların parlak, yeşilimsi (klorofilce fakir) ve dilciksiz oluşu resesif karakterlerdir. Bu mısır bitkisi yaprakları donuk normal klorofil içeriğine sahip (yeşil) ve dilcikli trihibrid bir mısır bitkisiyle çaprazlanmıştır. Bir sonraki generasyonda meydana gelen mısır fidelerinden rastgele alınan 1000 (bin) tanesinin aşağıdaki özelliklere sahip olduğu anlaşılmıştır:

donuk – normal – dilcikli	:	28
donuk – normal – dilciksiz	:	179
donuk – yeşilimsi – dilcikli	:	69
donuk – yeşilimsi – dilciksiz	:	250
parlak – normal – dilcikli	:	198
parlak – normal – dilciksiz	:	70
parlak – yeşilimsi – dilcikli	:	183
parlak – yeşilimsi – dilciksiz	:	23

a) gl (parlak), yeşilimsi (v), dilciksiz (lg) genleri arasındaki mesafeleri hesaplayınız ve genetik haritasını yapınız.

b) Trihibrid ebeveynin genotipini, kromozom çifti üzerindeki uygun / doğru fazını belirtecek şekilde yazınız.

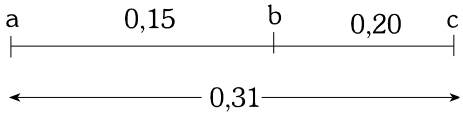
10.17. Mısır bitkisinde C renkli, c renksiz tohumları; W_x mumsuz, w_x mumlu endopermi, Sh dolgun, sh de buruşuk endospremi meydana getiren allellerdir.

Bu allel çiftlerinin hepsi için heterozigot olan bir tohumdan gelişen trihibrid bitkiler, renksiz, mumlu, buruşuk tohumdan gelişen üçlü resesif bitkiler ile test çaprazlamasına tabi tutulduğu zaman meydana gelen yavru bitkilerin tohumları aşağıdaki gibi olmuştur:

renksiz – mumsuz – buruşuk	:	84
renksiz – mumsuz – dolgun:	:	974
renksiz – mumlu – buruşuk	:	20
renksiz – mumlu – dolgun	:	2349
renkli – mumlu – buruşuk	:	351
renkli – mumlu – dolgun	:	99
renkli – mumsuz – buruşuk	:	2216
renkli – mumsuz – dolgun	:	15

Bu üç genin sırasını belirleyiniz ve komşu genler arasındaki genetik uzaklıkları gösteren bağlantı haritasını yapınız.

10.18. Aşağıdaki kromozom haritasına göre, çift krosingoverin gözlenen frekansını ve uyum katsayısını hesaplayınız.



10.19. ***Drosophila*da y sarı vücut, c kesik kanat, v vermillion göz rengi meydana getiren genlerdir. Bunların dominant allelleri ise bu özelliklerin normal durumlarını meydana getirmektedir.**

Bu üç özellik bakımından heterozigot olan trihibrid bir dişinin, bu özellikler bakımından homozigot olan bir erkek ile geri çaprazlanması sonucu aşağıdaki yavru bireyler oluşmuştur:

+++	2189
y c v	1945
y + +	737
+ c v	720
y c +	368
+ + v	317
y + v	78
+ c +	82

Bu sonuçlara göre;

a) Hangi rekombinantların tek, hangilerinin çift krosingover gösterdiğini belirtiniz.

b) Bu üç gen arasındaki krosingover oranlarını hesaplayarak onların kromozom üzerindeki yerlerini saptayınız.

10.20. Domates bitkisinde;

D = uzun gövde, d = kısa gövde

P = tüysüz epidermis, p = tüylü epidermis

O = yassı meyve, o = oval meyve

karakterlerini meydana getiren genler olup bunlar aynı bağlantı grubu içerisinde yer almaktadır. Bu genlerin arasındaki krosingover frekansları,

d – p = % 3,5

d – o = % 17,4

p – o = % 13,9'dur.

a) Bu verilere dayanarak bu üç genin kromozom üzerindeki dizilişlerini gösteriniz.

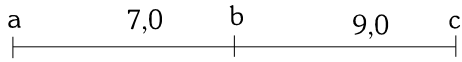
b) **S** basit çiçek durumunu, **s** ise bileşik çiçek durumunu meydana getiren genler olup bunlar O – o genleriyle bağlantı göstermektedirler ve aralarındaki krosingover frekansı % 12,8'dir. Buna göre yukarıdaki dizilişte **s** geninin yeri neresidir? Bu genin kromozom üzerindeki doğru yerini belirleyebilmek için başka bilgiye gerek var mıdır?

c) Eğer s – d arasındaki krosingover frekansı % 24,6 olarak saptanırsa, **s** geninin kromozom üzerindeki gerçek yeri neresi olur?

d) d – o ve o – s bölgelerindeki krosingover frekanslarının toplamı 30,2'dir. Halbuki denemeler sırasında saptanan oran % 24,6'dır. Bu durumu nasıl açıklarsınız?

e) s – p arasındaki krosingover frekansı nedir?

10.21. a, b ve c genlerinin genetik haritası aşağıdaki gibidir:



a) ABC / abc x abc / abc test çaprazlamasının vereceği yavrular arasında beklenen atasal, tekli rekombinant ve çift rekombinant grupların frekanslarını, interferensin olmadığını kabul ederek hesaplayınız.

b) Aynı soruyu, uyum katsayısı 0,5 olan interferensin olduğunu dikkate alarak cevaplayınız.

10.22.* *Neurospora*da AB x ab çaprazlaması aşağıdaki cins ve sayıda tetrad vermiştir (tetradların her bir grubundaki spor çiftleri düşey olarak listelenmiştir).

	Gruplar			
	1	**2**	**3**	**4**
1. Spor çifti:	AB	Ab	AB	AB
2. Spor çifti:	AB	Ab	aB	Ab
3. Spor çifti:	ab	aB	Ab	aB
4. Spor çifti:	ab	aB	ab	ab
	243	242	120	55

Buna göre;

a) Her bir tetrad grubunu parental ditip (PD), parental olmayan ditip (NPD) ya da tetratip **(TT)** olarak belirleyiniz.

11. BÖLÜM

GELİŞİMİN GENETİK KONTROLÜ

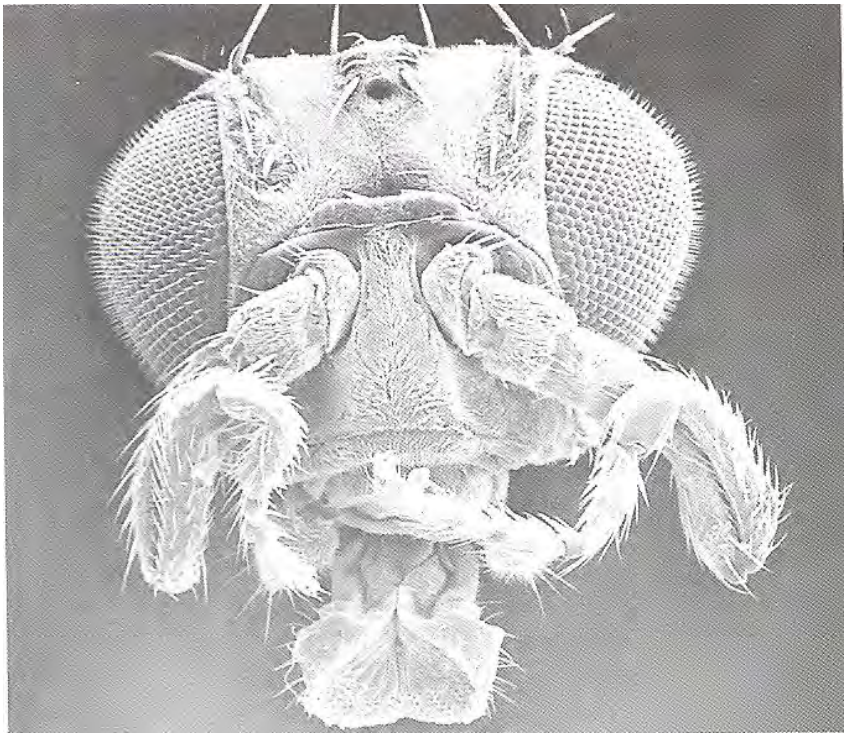
Bu kitabın daha önceki bölümlerinde, canlıların sahip oldukları iç ve dış fenotipik özelliklerinin ortaya çıkmasında, genetiksel ve çevresel faktörlerin nasıl etkili oldukları yeterince açıklanmıştır. Bu bölümde ise, özellikle eşeyli üreme gösteren çok hücreli organizmalarda, dişi ve erkek gametlerin birleşmesiyle oluşan **zigot**un erişkin bir birey haline gelinceye kadar geçirdiği tüm fizyolojik ve morfolojik değişimleri kapsayan **gelişim** olayını, genlerin nasıl kontrol ettiği incelenecektir. Döllenmiş bir yumurta hücresi olan zigotun, birbirlerinden farklı yapı ve fonksiyonlara sahip milyonlarca ve hatta milyarlarca hücreden ibaret bir organizmaya dönüşmesi, öncelikle bir **genetik programa, hücre farklılaşmasına** ve farklılaşmış hücrelerin kendi yapısal ve fonksiyonel benzerliklerine göre gruplaşarak **doku** ve **organları** meydana getirmesine bağlıdır.

Embriyonun genotipi onun **gelişim programını** belirler. Farklı tip hücrelerde farklı gen gruplarının işletilmesine (hücre farklılaşması) olanak veren bu program, gelişimsel olayların belirli bir ardışık sıra içerisinde gerçekleşmesini sağlar. Gelişim sürecini kesintiye uğratan mutasyonlar, gelişimi kontrol eden genetik faktörlerin teşhis edilmelerinde önemli araçlardır.

Zigottan erişkin bir organizmanın gelişimi, **regülatör genler** tarafından yönlendirilen ve gen ifadesinde/işleyişinde uzun süreli ve çoğunlukla irreversible (geri dönüşsüz) olan değişimleri kapsar. Bir organizmanın **gelişim programı,** kendi genlerinin kesin sekansını, zamanlamasını ve gen ifadesinin üç boyutlu modelini ifade eder. Zigot başlangıçta totipotent olabilir; ancak, onun mitotik bölünmeleri devam ederken, oluşan yeni hücreler kendilerini

adım adım geri dönüşü olmayan (irreversible) bir sonuca/akıbete doğru yönlendirirler ki, bu olay **determinasyon** olarak isimlendirilir. Her ne kadar determinasyon ile belirli bir genin aktivasyonu/ veya inaktivasyonu arasında bir paralellik olduğunu direkt olarak göstermek zor ise de, ileri genetik manipülasyon teknikleri, **regülatör proteinleri** ve proteinlerin aktivasyon yerlerini şifreleyen **gelişimsel genler**in teşhis edilmelerini mümkün hale getirmiştir.

Gelişimin anlaşılmasında can alıcı nokta, ökaryotik organizmaların gelişimsel olaylarla ilgili genleri, yani **gelişimsel genleri** koordineli olarak nasıl çalıştırdıkları ve kontrol ettikleridir. Gelişimde anahtar rolü oynayan regülatör genlerde oluşturulan bazı yapay mutasyonların, temel vücut parçalarının anormal gelişimine neden olduklarının deneysel olarak gösterilmesiyle, hangi genlerin hangi vücut parçalarının oluşturulmasında rol oynadıkları ortaya çıkarılmıştır. Örneğin, *drosophila*da Antennapedia *(Antp)* geninin mutasyona uğratılması sonucu, antenlerin yerinde bir çift bacağın gelişmiş olduğu sinekler meydana gelmektedir **(Şekil 11-1).**



Şekil 11–1: Drosophilanın Antennapedia mutantlarında, antenlerle ilgili yapıların bacaklara dönüşümü (Elseth ve Baumgardner, 1995'ten).

11.1. Hayvansal Organizmalarda Gelişimin Genetik Kontrolü

Ökaryotik hayvanlar arasında genetik yapısı en iyi bilinen organizmanın *drosophila* olması nedeniyle, onun genetik analizi, gelişimi düzenleyen genlerin teşhis edilmesinde oldukça yararlı sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır.

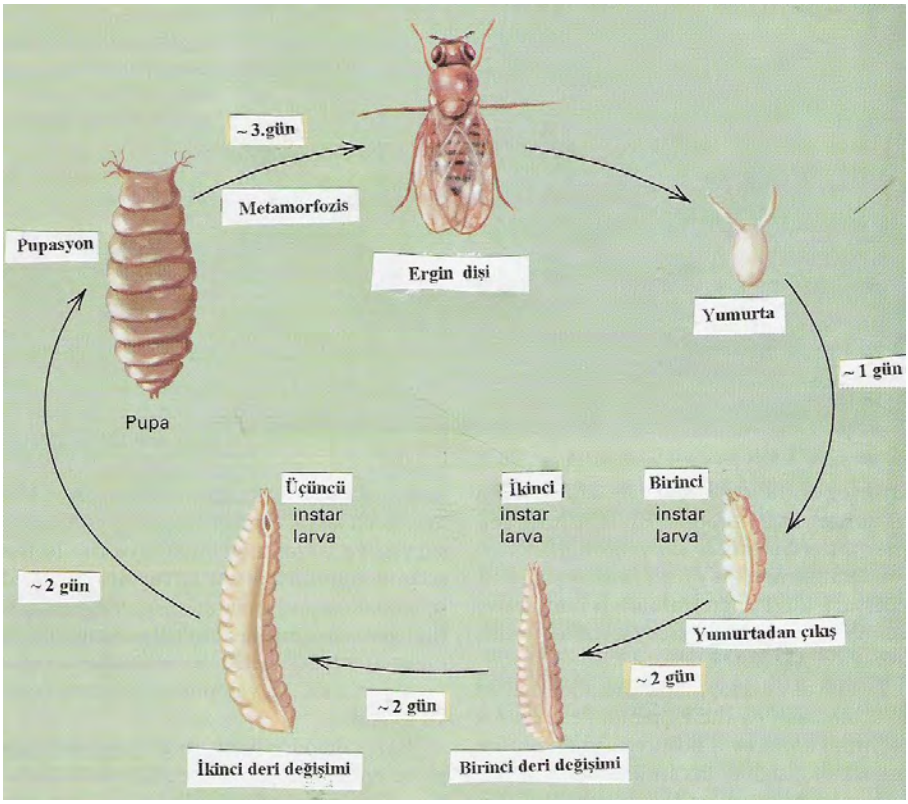
*Drosophila*da, özellikle **segmentasyonal gelişim modeli**nin görülmesi, embriyogenezisin genetik temelinin incelenmesini önemli derecede kolaylaştırmaktadır. Segmentasyonun ve vücut parçalarının nasıl meydana geldiklerini ortaya koyabilmek ve bu süreç içerisinde hangi regülatör genlerin nasıl etkili olduklarını anlayabilmek için, öncelikle bu sineğin **gelişim sürecini** incelemek gerekir.

11.1.1. *Drosophila*nın Gelişim Süreci (Yaşam Döngüsü)

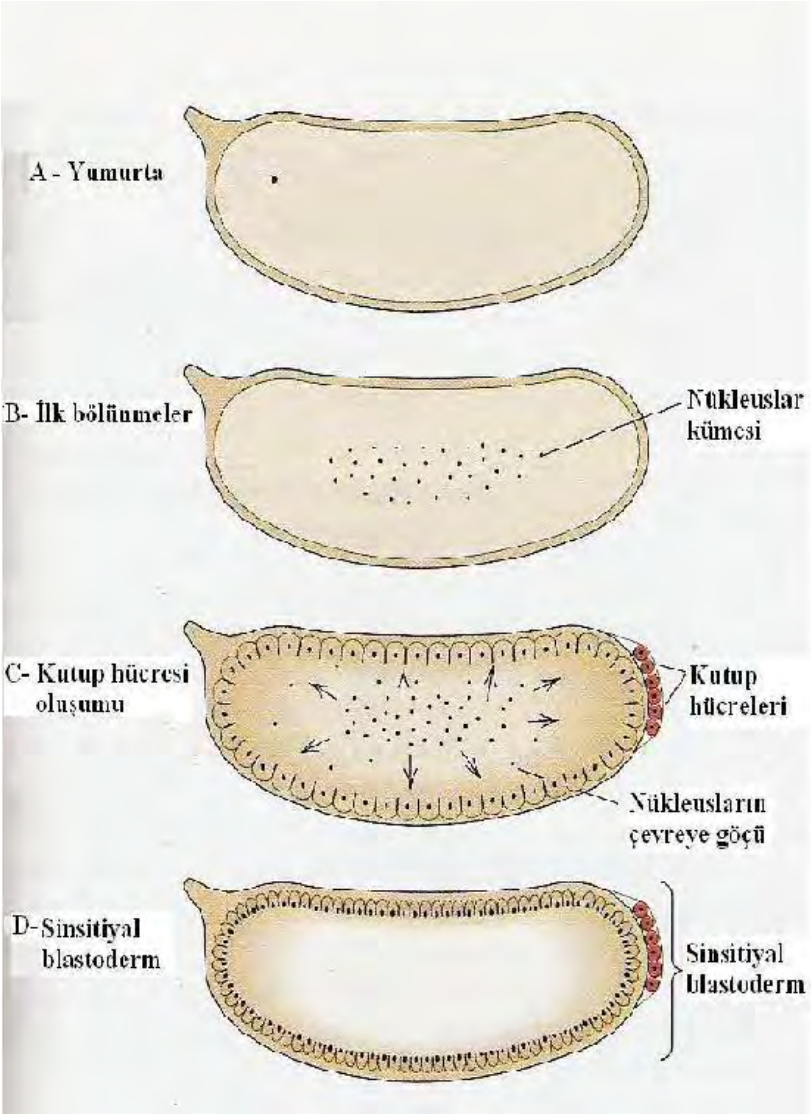
Drosophilanın Gelişim Süreci (Yaşam Döngüsü) **yumurta, larva, pupa** ve **erişkin** safhalarını içerir **(Şekil 11–2).** Döllenmeden 24 saat sonra, yaklaşık 10^4 hücreden ibaret birinci instar larva yumurtadan çıkar. Birbirini izleyen iki deri değişiminden sonra ikinci ve üçüncü instar larvalar meydana gelir. Larval dönemi pupa devresi izler; pupasyon sırasında gerçekleşen karmaşık **metamorfozis** (başkalaşım), 10^6'dan daha fazla hücreden meydana gelmiş erişkin sineğin oluşumuyla sonuçlanır. 25^{O}C'lik bir ortamda yetiştirilen yabanıl ırk *drosophila melanogaster*in bu **yaşam döngüsü** 10–12 günde tamamlanır.

*Drosophila melanogaster*in gelişiminin erken/ ilk safhaları döllenmiş yumurta içerisinde gerçekleşir **(Şekil 11–3 A).** Önce, sitoplazmik bölünme olmaksızın, nükleus arka arkaya dokuz mitotik bölünme geçirir ve yumurta içerisinde bir nükleuslar kümesi ortaya çıkar **(Şekil 11–3 B).** Oluşan bu nükleuslar, yumurtanın çevresine doğru hareket ederler ve **posterior** (arka) uçta toplanan 10 kadar kutup hücresinden **germ hattı** kurulur **(Şekil 11–3 C)**.

Kutup hücreleri iki kez daha bölündükten sonra, **invaginasyon** yoluyla embriyo içerisine alınırlar. Embriyo içerisindeki nükleuslar, sitoplazma bölünmesi olmaksızın dört mitotik bölünme daha geçirerek yaklaşık 6000 nükleus içeren **sinsityal blastoderm**i meydana getirir **(Şekil 11–3 D).** Döllenmeden yaklaşık 150–180 dakika sonra, nükleusların etrafında membranların oluşmasıyla **blastodermin** hücreselleşmesi gerçekleşir **(Şekil 11–3 E).** Hücresel özellik kazanan blastoderm hücrelerinin, içi boş bir tüp şeklinde katlanmasıyla **blastula** meydana gelir. Blastodermde, determinasyonun yüksek düzeyde olması nedeniyle, *drosophila* gelişiminin genetik analizi, embriyonun temel vücut parçalarının kurulduğu ve anahtar regülatör süreçlerin aktif hale geldiği gelişimin erken safhalarında yapılır.



Şekil 11–2: Drosophila melanogasterin 25 ^{O}C'lik ortamda geçen yaşam döngüsü (Hartl ve Jones, 1998'den).



Şekil 11-3: Drosophilada erken gelişim. (A) döllenmiş yumurta ve nükleusu, (B) sinsityum içerisinde senkronize nükleus bölünmeleri, (C) bazı nükleusların embriyonun çevresine doğru göçü ve posterior uçta kutup hücrelerinin oluşumu, (D) ek mitotik bölünmeler, (E) nükleuslar etrafında membran oluşmasıyla hücresel blastodermin meydana gelmesi (Hartl ve Jones, 1998'den).

11.1.2. *Drosophila*da Gelişimin Genetik Kontrolü

Bu süreçte özellikle **anasal-etkili genler**, **zigotik genler** ve **segmentasyon genleri** etkin rol oynar. Dolayısıyla bu genler ayrıntılı şekilde incelenirken, gelişimin genetiksel kontrolü de ortaya konmuş olacaktır.

11.1.2.1. Anasal Etkili Genler

Gelişimin erken döneminin temel olayı olan **determinasyon,** sitoplazmadaki **efektör substansların (determinantların)** döllenmiş yumurtanın **anterior - posterior** (A/P) ve **dorso - ventral** (D/V) eksenleri boyunca kademeli dağılımı tarafından gerçekleştirilir. Bu determinantların, en azından bazıları, embriyonik gelişim ile ilgili temel gen gruplarından birincisi olan **anasal etkili genler**in ürünleridir. Konuyla ilgili diğer bir gen grubu ise, **zigotik genler** olup bunlar atasal genler tarafından yumurta içerisinde kurulmuş olan **pozisyonal enformasyon**u yorumlar ve buna uygun tepki verir. Anasal etkili genlerin en önemli grubu **koordinat genleri**dir.

Koordinat genleri esas olarak, embriyonun **anterior - posterior ve dorso - ventral eksenleri** olarak ifade edilen **koordinasyon eksenlerini** belirler. Anterior- posterior eksen embriyonun ön ve arka kısmını, dorso- ventral eksen ise embriyonun üst ve alt (sırt-karın) kısmını belirler.

Koordinat genleri mutasyonal etkilerine göre **anterior genler, posterior genler, terminal genler** ve **dorsal genler** olmak üzere dört alt gruba ayrılırlar.

11.1.2.1.1. Anterior Genler

Baş ve toraks bölgesini belirleyen gen grubudur. Bu grubun anahtar geni ***bicoid (bc)*** genidir. *Bicoid* geni bakımından mutant olan anneler, - babanın veya embriyonun genotipi ne olursa olsun- baş ve toraksı olmayan embriyoları meydana getirirler. Bu anormalliğin, yabanıl tip embriyonun anterior (ön) kısmından alınan bir miktar sitoplazmanın mutant embriyoya enjekte edilmesi sonucu ortadan kalkması nedeniyle, anasal *bicoid* geninin sineğin anterior vücut parçalarının belirlenmesinde etkili olan bir ürünü şifrelediği sonucuna varılmıştır. Bu ürün, anterior yapıları belirleyen genlerin **transkripsiyonel faktörü**dür.

11.1.2.1.2. Posterior Genler

Abdominal segmentleri etkileyip sineğin **posterior** (arka) vücut parçalarını belirleyen gen grubudur. Bu grubun başlıca genlerinden olan ***nanos (nos)*** geninde meydana gelen mutasyonlar, bozuk abdominal segmentasyonlu fa-

kat normal kutup hücreli embriyoların meydana gelmesine sebep olur. *Nanos* geninin ürünü bir **translasyon represörü**dür.

mRNA'sı nanos proteininin varlığında translasyona uğramayan genlerden bir tanesi ***hunchback (hb)*** genidir. Bu genin işleyişi *bicoid* ve *nanaos* genlerinin işbirliğiyle kontrol edilir. *Bicoid* geninin proteini anterior- posterior gradientte transkripsiyonu aktive ederken, *nanos* geninin proteini posterior bölgede translasyonu baskılar.

11.1.2.1.3. Terminal Genler

Çok sayıda anterior ve posterior yapıyı, eş zamanlı olarak etkileyen gen grubudur. Bu grubun anahtar geni ***torso*** olup bu gen, gelişimin erken safhalarında embriyonun her tarafına homojen olarak dağıtılan bir **transmembran reseptörünü** şifreler. *Torso* reseptörü bir **tirozin kinaz** olup bir ya da daha fazla hedef proteindeki özel tirozin rezidülerinin fosfrilasyonu aracılığıyla **hücre farklılaşmasını** başlatır.

11.1.2.1.4. Dorsal Genler

Dorso- ventral ekseni belirleyen gen grubudur. Dorso- ventral (sırt- karın) ekseninin morfogeni, dorsal genin ürünü olup sinsityal blastoderm içerisinde bulunur. Dorso- ventral determinasyonu etkileyen 16 gen daha bilinmekte olup bu genlerde meydana gelen mutasyonlar, ventral ve lateral vücut parçalarının eksik oluşumuyla sonuçlanmaktadır.

11.1.2.2. Segmentasyon Genleri

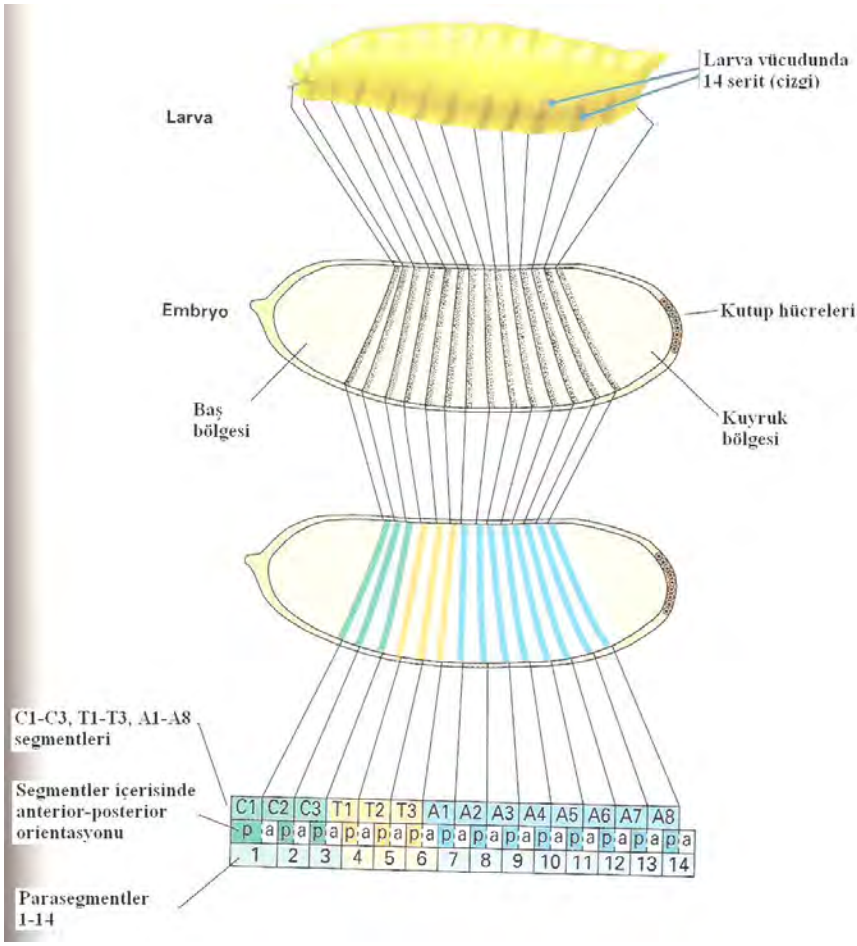
Drosophila embriyosu tüm vücudu boyunca enine çizgiler (şeritler) şeklinde görülen ve birbiri ardına dizilmiş 14 birimden oluşmuştur **(Şekil 11-4).** Bu ardışık 14 çizgi, embriyodan oluşacak larvanın segmentlerine karşılık gelmektedir. **Segment,** larvanın kutikulasında kasların bağlanma yerleri ile birbirlerinden ayrılan iki bölge olarak tanımlanır.

Şekil 11-4'te görüldüğü gibi, bu segmentlerden ilk üç tanesi (C_1-C_3) **baş**, sonraki üç tanesi (T_1-T_3) **toraks** (göğüs) ve geriye kalan sekiz tanesi (A_1-A_8) ise **abdomen** (karın) bölgesi segmentleridir. İki segment arası ise **parasegment** olarak tanımlanır. Parasegmentler birçok genin işleyişi ile uyumlu görülmektedir.

Gerek segmentlerin gerekse parasegmentlerin başlangıçları ve akıbetleri **segmentasyon genleri** tarafından belirlenmektedir. Çeşitli segmentasyon genleri belirli bir ardıllık içerisinde aktive edilir ve bu sırada bir grubun aktivasyonu diğer bir grubun aktivasyonunu başlatır.

11.1.2.2.1. Gap Genleri

Koordinat genlerinin asıl rolü, anterior- posterior eksen boyunca sıralanmış yaklaşık altı (6) gap geninden meydana gelen küçük bir gen grubunun işleyişini düzenlemektir. **Gap genleri**nde meydana gelen mutasyonlar, bir grup komşu/bitişik vücut segmentinin oluşmamasıyla sonuçlanır ve oluşmayan bu segmentlerin yerleri gap (aralık) olarak isimlendirilir. Zigotik genler grubundan olan gap genleri, transkripsiyon faktörlerini şifrelemektedir. Bu genler erken pozisyonal enformasyonu tercüme eder ve embriyoyu, birbiri üzerine aşmayan bölgesel **domainlere** (alt bölgelere) ayırır ki bu farklı domainlerde farklı genler işletilmektedir.



Şekil 11-4: Drosophilanın embriyo ve larvasında segmental organizasyon (Hartl ve Jones, 1998'den).

Bir anterior gap geni olan ***hunchbuck (hb)*** geni doğrudan doğruya *bicoid (bc)* geni tarafından aktive edilirken, posterior gap geni olan ***knirps (kni)*** geni, represör substansın *nanos (nos)* geni tarafından ortadan kaldırılmasıyla aktive edilmektedir. Yine bir başka gap geni olan ***krüppel (kr)*** geni, torasik ve anterior abdominal segmentlerin oluşumu için gereklidir. *Krüppel (kr)* geninin işletilmesinde ise, hem bicioid hem de knirps genleri etkili olmaktadır. Son yıllarda, *kni* geni, steroid hormon gen familyasına dahil edilmiştir.

11.1.2.2.2. Pair-rule Genleri

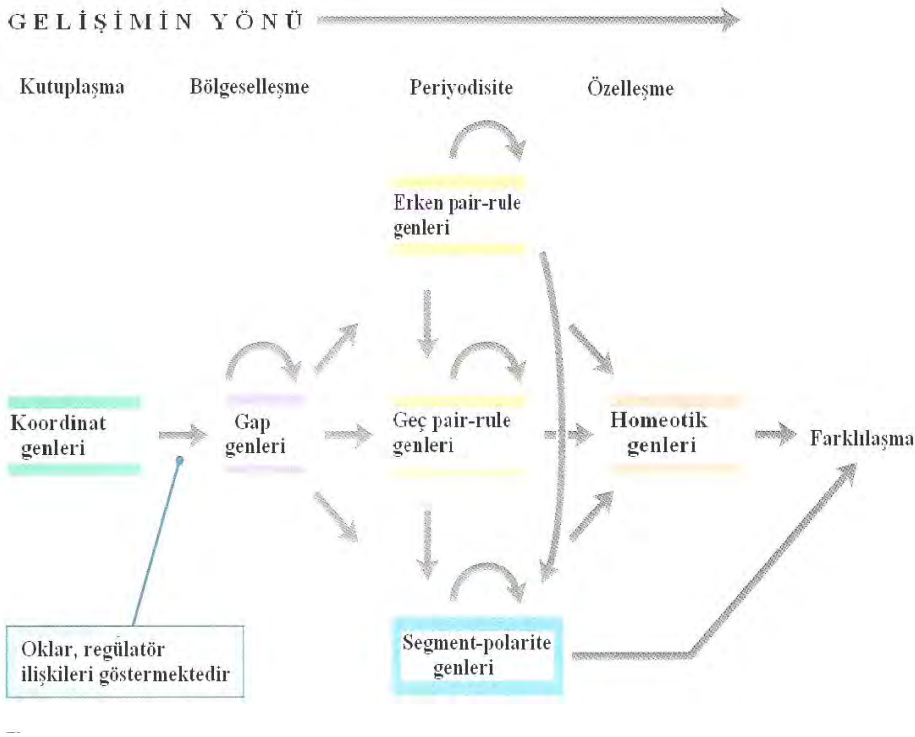
Segmentasyon genlerinin bir diğer grubu olan **pair-rule** genlerinde meydana gelen mutasyonlar, parasegmentlerin ya hiç oluşmamasına ya da kusurlu oluşmasına yol açmaktadır. Yaklaşık olarak sekiz (8) adet pair-rule geni tespit edilmiştir. Bu genler tarafından şifrelenen transkripsiyon faktörleri, her segmentteki **segment - polarite genleri**nin işleyişini düzenlemektedir.

En erken işletilen pair-rule genlerinden ***hairy*** geni *hunchback, tailles, krüppel* ve diğer gap genlerinin ürünleri tarafından sağlanan pozitif ve negatif düzenlemeler altında işletilir. ***Hairy, caudal, tailles*** ve ***hunchback*** gibi pair-rule genlerinin birlikte çalışması, segment polarite genlerinin ifade sınırlarını belirler, Segmenasyon-polarite mutantları normal sayıda segmente sahip olmakla beraber, segmentlerin posterior kompartımanı (bölmesi) yoktur. Dolayısıyla, bu tür anormal segmentler iki anterior yarımdan ibarettir.

11.1.2.2.3. Segment-Polarite Genleri

Segment-polarite genleri, embriyonun segmentleri içerisinde anterior-posterior gelişimi dizayn eder. Şöyle ki pair-rule genleri segmentler ve parasegmentler düzeyinde vücut planını belirlerken, segment-polarite genleri her segment içerisinde üç boyutlu farklılaşmayı yaratır.

Yaklaşık on dört (14) segment-polarite geni teşhis edilmiş olup en iyi bilineni ***engrailed*** genidir. Bu gen parasegmentlerde yer alır ve her segmenti anterior ve posterior domaine ayırır. Segment – polarite genlerinin işleyişleri sonucunda, embriyonun ilk polaritesi ve lineer farklılaşması, segmentler ve parasegmentler şeklinde kurulur. Segmentasyon genlerinin regülator hiyerarşisi Şekil **11-5'**te görülmektedir.

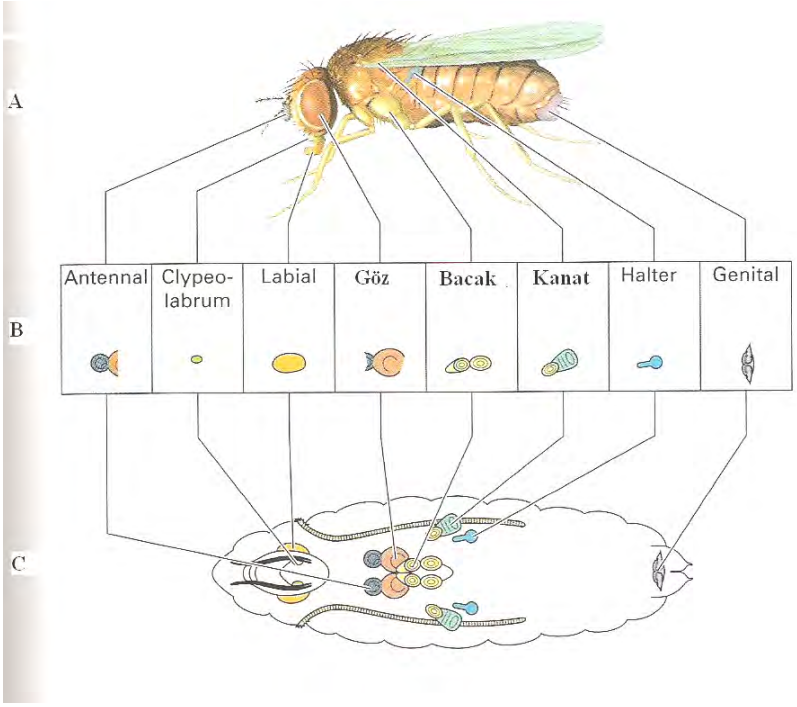


Şekil 11–5: Drosophilada erken gelişimi kontrol eden genler arası regülatör ilişkilerin hiyerarşisi. Her bir gen diğer genlerin eşsiz bir kombinasyonuyla kontrol edilmektedir (Hartl ve-Jones,1998'den).

Şekil 11-5'teki hiyerarşik ilişkiler, her segment ya da parasegmentteki farklılaşma yollarını kontrol eden üçüncü bir gelişimsel gen grubu olan **homeotik genlerin** aktivitelerini düzenler.

11.1.2.3. Homeotik Genler

Homeotik genler, metamorfozis sırasında larvanın hangi segmentinden erişkinin hangi vücut parçasının meydana geleceğini belirleyen genlerdir. Homeotik genler, gap genleri tarafından aktive edilirler. Bu genlerin en önemli fonksiyonlarından biri, larvanın vücudunda bulunan yaklaşık 20 ayrı imaginal **disk**ten erişkin organizmanın vücut parçalarını ve dokularını geliştirmesidir **(Şekil 11–6).**



Şekil 11–6: (A) Erişkin bir drosophilanın vücut yapısı, (B) dokuz çift imaginal bir çift de genital diskin larvadaki yerleri. (C) Disklerin genel morfolojisi (Hartle ve Jones, 1998'den)

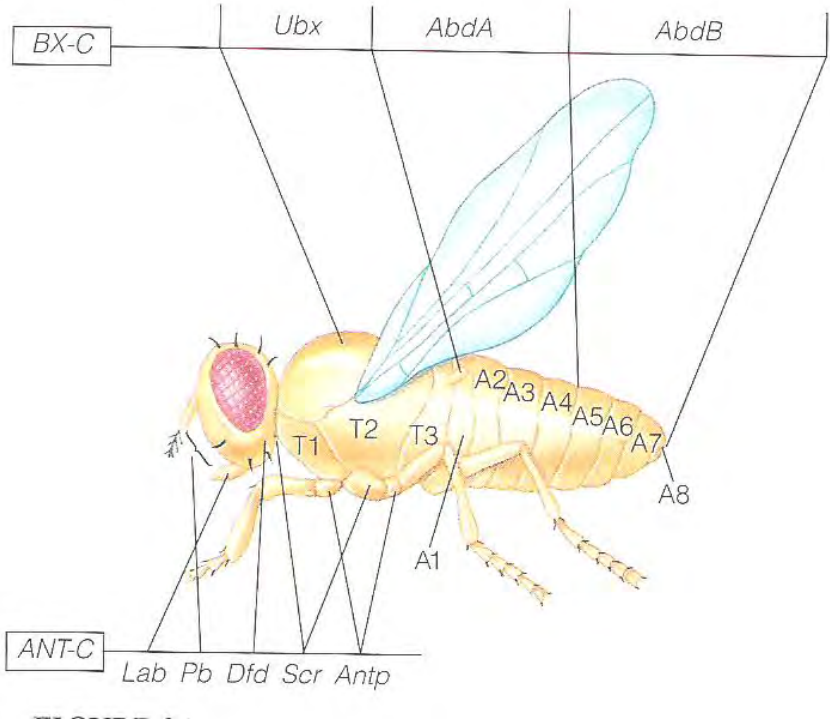
Söz konusu imaginal disk örneklerinden birincisi çift haldeki **kanat diskleri** olup bunlar erişkin bireyde kanatlara ve kanatla ilgili yapılara dönüştürülür. İkincisi erişkinde göz ve antenlere dönüştürülen bir çift **göz ve anten diski**, üçüncüsü ise üreme sistemine dönüştürülen **genital disk**tir.

Pupa döneminde, birçok larval doku ve organ yıkılırken, imaginal diskler giderek açılır ve erişkin yapılara farklılaşır. Pupa içerisinde meydana gelen farklılaşma olayları, larvanın beyninden salgılanan ve **ekdizon hormonu** ile **başlatılır**. *Drosophila*da hücre farklılaşması, kompartman olarak isimlendirilen sınırları belirlenmiş birimler içerisinde gerçekleşir. *Drosophila*da kanat diski beş kompartımanlık bir sınırı kapsar.

*Drosophila*daki homeotik genlerin büyük bir çoğunluğu III. kromozomun iki ayrı bölgesine yer alan iki temel gen kompleksinde bulunmaktadır. Bu iki gen kompleksi *antennapedia kompleksi* ***(ANT-C)*** ve *bithoraks kompleksi* ***(BX-C)*** olup onların belirlediği yapılar **Şekil 11–7**'de görülmektedir. Bu komplekslerin her biri, çeşitli gen lokuslarını içerir; bu lokuslardaki genler de gelişen sineğin sınırlı bölgelerinde işletilerek söz konusu bölgenin kimliğini or-

taya çıkarır. Örneğin, *antennapedia kompleksi* (ANT-C) ***Lab (labial), Pb (proboscapedia), Dfd (deforme), Scr*** *(eşey çıkıntısı körelmiş)* ve ***Antp*** *(antennapedia)* lokuslarından ibarettir. Bu genler, üçüncü göğüs segmentinin anterior kompartımanın ön kısmından baş segmentine kadar olan anterior yapıların oluşumundan sorumludurlar.

Bithoraks kompleksi (BX-C) ***ubx (ultrabitoraks), AbdA ve AbdB*** genlerinden ibaret olup üçüncü göğüs segmentinden abdomen sonuna kadar olan yapıların gelişiminden, açıkçası T_3'ten A_8'e kadar olan larval segmentlerin dönüşümünden sorumludurlar. Gelişimsel kompartımanlar içerisinde işleyen homeotik genler, hücre bölünmesinin hızı, mitotik iğ ipliklerinin orientasyonuyla ilgili genlerden başka vücut kıllarının, bacakların ve diğer özelliklerin farklılaşmasından sorumlu genleri de kontrol ederler.



Şekil 11-7: Drosophilanın iki homeotik gen kompleksi ve onların fonksiyonları. ANT- C kanatlar ve ikinci çift bacaklara kadar olan anterior yapıların BX-C ise üçüncü çift bacaklar ile abdominal yapıların gelişiminden sorumludur (Elseth ve Baumgardner, 1995'e göre Gilbert, 1988'den).

Homeotik genler, diğer genlerin transkripsiyonel aktivatörleridir; yani, onların kopyalanmalarını başlatırlar. Birçok homeotik gen, **homeobox** olarak isimlendirilen yaklaşık 180 nükleotitlik özel bir sekansın bir ya da daha fazla kopyasını içerir; homeobox halkalı solucanlar, kuşlar, fareler ve insanlar dahil çeşitli organizmalarda embriyonik segmentasyonun gelişmesiyle ilgili anahtar genlerde bulunmaktadır. Homeobox sekansları ekzonlarda bulunur ve henüz yeterince anlaşılamamış transkripsiyonel aktivasyon komponentlerini şifrelerler.

Homeobox genlerinin, ilkel bir atasal organizmadaki tek bir gen kompleksinden *(HOM-C)* evrimleştiği gösterilmiştir. Bu durum, bütün organizmalarda aynı temel **gelişim sinyallerinin** var olduğunu göstermesi bakımından oldukça önemlidir.

11.2.Yüksek Organizasyonlu Bitkilerde Gelişimin Genetik Kontrolü

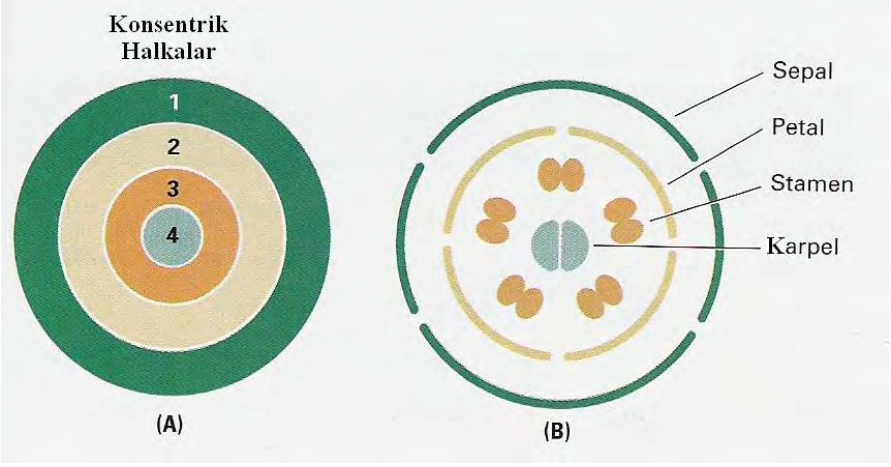
Çiçekli bitkilerde üreme ve gelişimin **diploid sporofit** ve **haploid gametofit**in ardışık olarak birbirini izlemesi ve embriyogenezis sırasında üreme hattının bir yerde değil de özellikle erişkinde farklı yerlerde kurulması, gelişimin seyrinin hayvansal organizmalarınkinden farklı olmasına neden olmaktadır.

Yukarıda geniş şekilde açıklandığı üzere, hayvanlarda farklılaşma kararlarının büyük bir çoğunluğu embriyogenezisin erken safhalarında alınırken, yüksek organizasyonlu bitkilerde farklılaşma olayı gerek kök, gövde ve yaprak gibi **vejetatif organlarda** gerekse sepal, petal, pistil ve stamen gibi **floral organlarda** meristem doku tarafından bitkinin tüm yaşantısı boyunca gerçekleştirilir. Sürgün ve kök meristemleri, embriyogenzis sırasında oluşur ve onların hücreleri farklı geometrik planlarda ve farklı hızlarla bölünerek her organ sisteminin temel morfolojik modelini kurar. Floral meristemler, embriyogenezisten sonra sürgün meristeminin yeniden organize olmasıyla kurulur ve eninde sonunda her türün kendine özgü **floral** (çiçekle ilgili) yapılarına farklılaşır. Bitkisel gelişimin hayvansal gelişimden önemli bir farkı, yüksek organizasyonlu bitkilerde bir grup hücrenin meristemin çoğalma bölgesinden ayrılarak gerek floral gerekse vejetatif dokulara farklılaşması ve bu hücrelerin akıbeti komşu hücrelerle olan pozisyonal ilişkilerle belirlenmektedir.

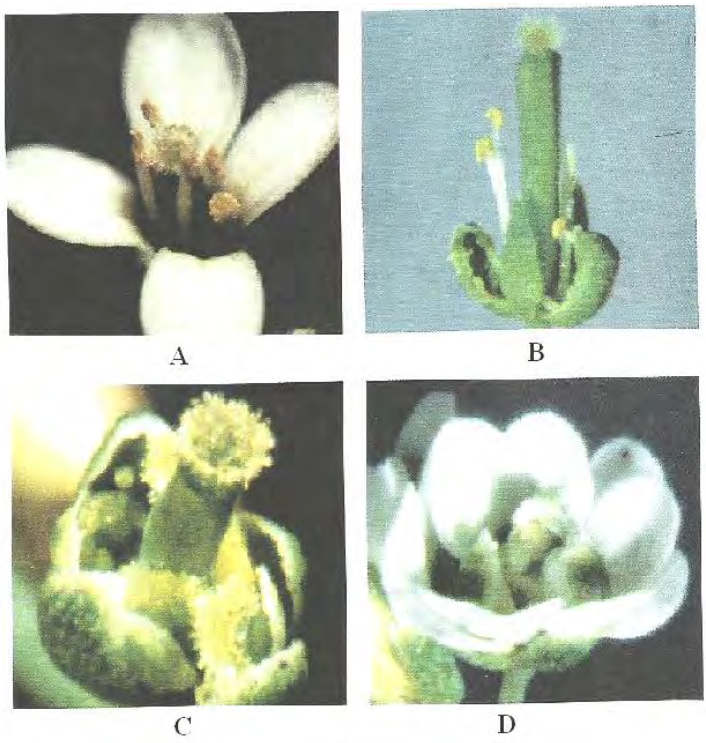
Yüksek organizasyonlu bitkilerin sınırsız büyümeleri, hem vejetatif hem de floral organ sistemlerinin sürekli olarak bölünmelerinin sonucudur. Bu da gün uzunluğu, ışığın kalitesi ve yoğunluğu gibi etkenlere bağlıdır.

11.2.1. *Arabidopsis* Bitkisinde Çiçek Gelişimi

Hardalgiller familyasının bir üyesi olan *arabidopsis thaliana* bitkisisinin genetik analizi, floral yapıların determinasyonuyla ilgili bazı verilerin elde edilmesini sağlamıştır. Tipik çiçekli bitkilerde olduğu gibi, *arabidopsis*in çiçekleri de iç içe geçmiş (sentrik) halkalar veya helezon şeklinde düzenlenmiş dört tip organdan meydana gelmiştir (**Şekil 11- 8**). Bu şekilde, dıştan içe doğru sıralanan halkalardan 1 nolu olan **sepalleri** (çanak yaprakları), 2 nolu olan **petalleri** (taç yaprakları), 3 nolu olan **stamenleri** (erkek organları) ve 4 nolu olanı da **karpelleri** (ovaryumu oluşturacak yapıları) meydana getirir. *Arabidopsis* bitkisinde çiçek gelişimini etkileyen üç grup mutasyon söz konusu olup bunların her biri karakteristik fenotiplere sebep olmaktadır **(Şekil 11–9).** Bu şekilde görüldüğü gibi, yabanıl tip çiçek (Şekil 11-9A) diğerleriyle karşılaştırıldığında, mutantlardan birinin sepal ve petallerinin (Şekil 11-9B), ikincisinin petal ve stamenlerinin (Şekil 11-9C), üçüncüsünün stamenlerinin ve karpellerinin (Şekil 11-9D) eksik olduğu görülür. Homozigot mutant bitkiler arasında yapılan çaprazlama sonuçlarına bakarak, bu mutant grupların dört **komplementasyon** grubuna ayrılabileceği ve bunların her birinin farklı bir gen tarafından kontrol edildiği anlaşılır. Resesif bir gen için homozigot olan bitkinin her bir geni ve fenotipi **Tablo 11-1**'de verilmiştir.



Şekil 11-8: (A) Bir çiçeğin konsentrik olarak dizilmiş organları, (B) her halkanın meydana getirdiği yapılar (Hartl ve Jones,1998'den).



Şekil 11-9: Arabidopsiste dört büyük floral (çiçek) mutasyonu grubunun fenotipleri. (A) Yabanıl tip, (B) apetal-2 (sepal ve petallerin gelişmemesi), (C) ap3 için homozigot (apetala-3) yani petallerin veya pi için homozigot (pistillata) yani pistillerin gelişmemesi, ag açısından homozigot (agamous) yani cinsiyetin gelişmemesi (Hartl ve Jones, 1998'den).

Tablo 11-1: *Arabidopsis bitkisinin mutantlarında floral gelişim*

Genotip	**Konsentrik olarak dizilen floral halkalar**			
	1	**2**	**3**	**4**
Yabanıl tip	sepaller	petaller	stamenler	karpeller
ap2/ap2	karpeller	stamenler	stamenler	karpeller
ap3/ap3	sepaller	sepaller	karpeller	karpeller
pi/pi	sepaller	sepaller	karpeller	karpeller
ag/ag	sepaller	petaller	petaller	sepaller

Tablo 11-1'de görüldüğü gibi ***ap2*** mutant geni sepal ve petalleri, ***ap3*** mutant geni petalleri ve stamenleri, ***pi*** mutant geni yine petalleri ve stamenleri ***ag*** mutant geni stamenleri ve karpelleri eksik olan çiçeklerin oluşumuna sebep olmaktadır. Kuşkusuz bu genlerin dominantları da yabanıl tip çiçeğin oluşumunu gerçekleştirmektedir. Bu genlerin her biri klonlanmış, sekans analizleri yapılmış ve onların hepsinin **transkripsiyonel faktörler** olduğu anlaşılmıştır. ***ap3, pi ve ag*** genleri tarafından şifrelenen transkripsiyon faktörleri ***MAD box*** olarak isimlendirilen transkripsiyon faktörleri ailesinin üyeleridir; bu ailenin her üyesi 58 amino asitlik bir sekansı içerir. *MAD box* transkripsiyon faktörleri bitkilerde oldukça yaygındır fakat çok az olarak hayvanlarda da bulunmaktadır.

11.2.2. Floral Organların Ortaklaşa Belirlenmesi

Floral organların (sepal, petal, stamen ve pistil) belirlenmesinde *ap2, ap3, pi* ve *ag* transkripsiyon faktörlerinin rolü, mutasyon fenotiplerinden anlaşılabilmektedir. **Tablo 11-1**'de de görüleceği gibi *ap2* sepal ve petallerin, *ap3* ve *pi* petal ve stamenlerin, *ag* ise stamen ve karpellerin oluşumu için gereklidir. Mutant fenotiplerin, bizzat genin allellerinin ya da fonksiyonlarının kaybedilmesi sonucu meydana gelmesi nedeniyle, *ap2* geninin 1 ve 2 nolu halkalarda, *ap3* ve *pi* genlerinin 2 ve 3 nolu halkalarda, *ag* geninin ise 3 ve 4 nolu halkalarda işletildiği sonucuna varılır. Aynı floral organın oluşumunda rolü olan genler üst üste **Tablo 11–2**'deki sonuçlara ulaşılır. Bu tablodaki gen işleyişi modeli, çiçek gelişiminin dört genin ortaklaşa etkileriyle kontrol edildiğini ifade etmektedir. Sepaller sadece *ap2*'nin aktif olduğu dokulardan gelişirken petaller *ap2, ap3* ve *pi* genlerinin kombinasyonuyla meydana getirilmektedir. Öte yandan stamenler *ap3, pi* ve *ag* genlerinin kombinasyonuyla oluşturulurken, karpeller sadece *ag* geninin aktif olduğu dokudan meydana gelebilmektedir. Özetle ifade edilirse, *arabidopsis* bitkisinde floral organlar, dört genin ortaklaşa etkileriyle meydana getirilmektedir.

Tablo 11–2*: Arabidopsis bitkisinde floral gelişimi kontrol eden genlerin işleyişi.*

Halka	İşletilen Gen	Belirlediği Yapı
1	*ap2*	Sepal
2	*ap2 + ap3 ve pi*	Petal
3	ap3 ve pi + ag	Stamen
4	ag	Karpel

ONBİRİNCİ BÖLÜMLE İLGİLİ SORULAR VE PROBLEMLER

11.1. Aşağıda çift halde verilmiş olan terimleri tanımlayınız aralarındaki farkları belirtiniz:

Diferansiasyon (farklılaşma) ve determinasyon (belirleme)

Homeotik genler ve homeobox genleri

Totipotent ve dipotent

11.2. *Bicoid, nanos, gap, pair-rule, segmentasyon-polarite* ve *homeotik* genlerin *drosophila*nın gelişimindeki rollerini özetleyiniz. Ayrıca, bu genlerin birbirleriyle hangi ilişkiler içerisinde olduklarını açıklayınız.

11.3.* *Denizkestanesinde* gelişim, aktinomisin D'nin varlığında, gastrulasyonun sonrasına kadar (gelişimim 15. saatı) devam etmektedir. Eğer blastula oluşumunun sonunda aktinomisin D uzaklaştırılırsa, gastrulasyon artık ilerlememektedir. Gerçekte, eğer bu kimyasal madde sadece gelişimin 6. ve 11. saatleri arasında mevcutsa, gastrulasyon durmaktadır. Buna göre, 6. ve.11. saatler arasında gen transkripsiyonunun rolü hakkında ne söyleyebilirsiniz?

11.4. *Drosophila*nın *bicoid* geni için homozigot olan dişileri baş ve thoraks yapıları eksik embriyoları, *oska*r geni için homozigot olan dişileri de tüm abdominal segmentleri eksik olan embriyoları meydana getirmektedir. Babanın ya da embriyonun genotipi ne olursa olsun bu anormallikler meydana gelmektedir.

a) Bu genlerin normal fonksiyonları hakkında ne söyleyebilirsiniz?

b) Bu genler ogenezisten önce mi yoksa sonra mı aktiftirler?

11.5. İnsanların *Hox* genleri, *drosophila*nın *homeobox* genlerinin DNA sekansına dikkat çekecek kadar benzerdir. Bu benzerlik, insan gelişiminin genetik kontrolü bakımından neyi gösterir?

KAYNAKÇA

AYALA, F.J. and KIGER, J. A., **Modern Genetics**, 2nd. Edition, The Benjaming and Cummings Publlishing Company, California, 1984.

BAHÇECİ, Z., **Drosophila melanogaster**in Gelişim Sürecine Bağlı Olarak Tükürük Bezi Politen Kromozomlarında DNA Replikasyonu ve Gen Aktivitesinin Otoradyografik İncelenmesi. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Erzurum, 1980.

BAHÇECİ, Z. ve BATAT, İ., **Genetik Ders Notları**, Atatürk Üniversitesi Fen – Edebiyat Fakültesi Yayınları, Erzurum, 1994.

BAHÇECİ, Z., **Moleküler Biyoloji,** 3. Baskı Göktuğ Basın Yayın Dağıtım ve Pazarlama, Amasya, 2007.

BAHÇECİ, Z., **Evrim,** Anı Yayıncılık, Ankara, 2015.

BİLGE, E., **Genetik**, 3. Baskı, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 1977.

BOZCUK, A.N., **Genetik**, Palme Yayıncılık, Ankara, 2000.

BURNS, G.W., **The Science of Genetics,** 5th. Edition, Mac Millan Publishing Co., New York, 1983.

ÇIRAKOĞLU, B., **Bilim ve Teknik**, sayı 400 (Ek Baskı s. 2 – 4), TUBİTAK Yayınları, Ankara, 2001.

DEMİRSOY, A., **Kalıtım ve Evrim,** 3. Baskı, Meteksan Yayınları, Ankara, 1988.

ELSETH, D.G., and BAUMGARDNER, K.D., **Principles of Modern Genetics,** West Bublishing Company, Mineapolis, 1995.

HARTL, D. L., and JONES, E.W., **Genetics** (Principles and Analysis), 4th. Edition, Jones and Barttlet Publishers, Massachusetts, 1998.

KLUG, W.S., and CUMMINGS, M.R., **Concepts of Genetics**, 4th. Edition, MacMillan Publishing Company, New Jersey, 1994.

KURU, M. ve ERGENE, S., **Genetik,** Palme Yayıncılık, Ankara, 2001

ORALER, G., **Genetik** (I.Temel Genetik), İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Basımevi, İstanbul, 1990.

STRİCKBERGER, M.W., **Genetics,** The MacMillan Company, New York, 1979.

SUZUKİ, D.T., GRIFFTH., A.J.F., MILLER, J.H., and LEWONTIN, R.C. **An Introduction to Genetics Analysis,** 4th. Edition, W.H. Freeman and Co., New York, 1989.

SÜMBÜLOĞLU, K., ve SÜMBÜLOĞLU, V. **Biyoistatistik,** 4. Baskı, Özdemir Yayıncılık Ltd. Şti. Ankara, 1993.



GENETİK

Prof. Dr. Zafer BAHÇECİ

Genetik, ana-baba özelliklerinin yavrulara aktarılmasının, yani kalıtımın mekanizmalarını açıkladığı gibi; doğadaki tüm canlılarda gözlenen çeşitliliğin nedenlerini de açıklar. Bitki ve hayvan ıslahından tarıma ve eczacılıktan hekimliğe kadar her alanda uygulamaları bulunmaktadır. Günümüzde ise, insan genom projesinden rekombinant DNA teknolojisine; transgenik bitki ve hayvanların elde edilmesine kadar ilerlemiştir.

ISBN 605170070-6

ANI YAYINCILIK
www.aniyayincilik.com.tr
aniyayincilik@aniyayincilik.com.tr

www.korsanfotokopi.org

Kızılırmak Sok. No:10/A
Bakanlıklar / ANKARA

Tel: 0.312 425 81 50 pbx
Faks: 0.312 425 81 11