

BÖLÜM BİR**GİRİŞ****I.1- Genetiğin Tanımı ve Kapsamı**

Genetiğin konusu canlılar arasındaki benzerlik ve farklılıklardır. Aynı ebeveynlerden gelen canlılar birbirlerine ve ebeveynlerine, gelişmelerinin çeşitli dönemlerinde ortaya çıkan bazı özellikler bakımından az ya da çok benzerler, bazı özellikler bakımından ise farklıdır. Genetik, bu benzerlik ve farklılıkların sebeplerini açıklamaya çalışan bir bilimdir.

Müşterek cede sahip bireylerin ebeveynlerine ve birbirlerine, başkalarına benzediklerinden daha çok benzedikleri, hiç tahsili olmayan kimselerin de malumudur. Akrabaların bu benzerliğine **Kalıtım** adı verilir. Attan at, koyundan koyun, elmadan elma, buğdaydan buğday olduğu bilinir. Burada, tür seviyesinde müşterek cede sahip bireylerin akrabalığı söz konusudur. Atlar birbirlerine, koyunlara benzediklerinden daha çok benzerler.

Akrabaların benzerliği, bir tür içinde de söz konusudur. Aynı ana babadan olan atlar birbirlerine, renk, vücut şekli ve genel görünüş bakımından, başka atlara benzediklerinden daha çok benzerler.

Öte yandan, iki birey arasındaki akrabalık ne kadar yakın olursa olsun, bunlar arasında tam bir benzerlikten bahsedilemez. Aralarında, başkasıyla olduğundan daha az da olsa bir takım farklar vardır. Tek yumurta ikizleri arasında bile bazı farklılıkların olduğu, onları yakından tanıyanlar tarafından bilinir. Müşterek cede sahip bireyler arasında görülen bu farklılıklara **Varyasyon** denilir.

Aslında, insanoğlunun, benzerlik ve farklılıklara gösterdiği alâka, genetik ilminin doğuşundan çok öncedir ve bitki ve hayvan yetiştiriciliği ile birlikte yani on bin yıl kadar önce başlamıştır. Çünkü yetiştiriciler, kendilerine en çok yarayacak bireyleri damızlık olarak tutmak (seleksiyon) ve böylece ertesini generasyonlarda bu bireylerin döllerini artırmak zorunda olduklarını kısa zamanda öğrenmişlerdi. Ancak üstün bireylerin döllerinin de üstün olabildiğini bu kadar eskiden öğrenen insanlık, bunun sebebini çok daha yenilerde öğrenmeye başladı.

Bu başlangıç, yani modern genetiğin bir bilim dalı olarak doğuşu, bundan 150 yıl kadar önce, Mendel'in yaptığı çalışmalarla olmuştur. Mendel, ebeveynle döller arasındaki benzerlik ve farklılıkların, bugün **gen** dediğimiz ve tanımını biraz aşağıda yapacağımız kalıtım faktörlerinin, ebeveynden döle geçiş mekanizması ile açıklanabileceğini göstermiştir. Bugün artık, bakteri, mantar, bitki ve hayvan türlerinde, genlerin ebeveynden döle geçişinin ve etkilerini göstermesinin bu mekanizmaya göre olduğu bilinmektedir. Kalıtım ve varyasyonla ilgili olaylar, genlerin geçiş ve aktivitelerindeki bu mekanik düzenin bir sonucudur.

Canlılar âleminde gözlemlenen çeşitlilik, her seviyeden benzerlik ve farklılıklar, genlerin de yapı ve taşıdıkları bilgi bakımından çeşitliliğini gerektirir. Çünkü canlıların sahip olduğu çeşitli özellikler genlerin taşıdığı bilgilerle belirlenmektedir. Bu özelliklerin her birisi bakımından benzerlik ve farklılıklar, aynı populasyon içindeki bireyler arasında araştırıldığı gibi, populasyonlar arasında da araştırılmaktadır. Gerek populasyonlar arasındaki, gerekse bir populasyonun generasyonları arasındaki benzerlik ve farklılıklar, genetiğin bir kolu olan **Populasyon Genetiği**'nin konularıdır. Çeşitli büyüklüklerdeki taksonomik gruplar arasında söz konusu olan benzerlik ve farklılıkları ve bunların sebeplerini araştıran **Evolüsyon (Evrım)** bilimi, populasyon genetiğinin metot ve bulgularını geniş bir şekilde kullanır.

Genler uygun şartlar altında kendilerinin kopyalarını yapma (replikasyon) yeteneğine sahiptirler. Hayatın nesilden nesile sürekliliğini sağlayan bu yetenek sayesinde ebeveyn den döle cinsiyet hücreleri (gametler) yolu ile geçen bu kopyalar sahibine yapı ve biyolojik faaliyetlerle ilgili bilgi verir. Ebeveynle dölü arasındaki benzerlik ve farklılıkların önemli bir amili işte bu bilgilerdir. O halde bu bilgilerin taşıyıcısı olan genlerin maddi yapılarını belirlemeye çalışmak, fiziki ve kimyevi özelliklerini araştırmak, kendi kopyasını nasıl yaptığını ve generasyondan generasyona geçiş mekanizmasının kurallarını incelemek Genetik ilminin konuları arasındadır. Genlerin, etkilerinin, yapı ve faaliyetle ilgili özellikler olarak tezahür etmesinde ve döllenmiş yumurta hücresinden, hepsi de aynı genlerin kopyalarına sahip, ama yapıca ve fonksiyonca farklılaşmış birçok hücreden oluşmuş bir organizmanın meydana gelmesinde oynadıkları rolü açıklamak da Genetiğin uğraştığı işler arasındadır; genetiğin bu dalına **Gelişme Genetiği** denilmektedir.

Genlerin, kromozomlar halinde paketlenmiş büyük **DNA** (Deoksiribo Nükleik Asit) moleküllerinin segmentleri olduğu bugün bilinmektedir. DNA'nın kimyasal yapısını ve kendini kopyalama fonksiyonunu açıklayan Watson ve Crick (1957)'den itibaren büyük bir ivme kazanan moleküler çalışmalar, Genetik bilimi içinde **Moleküler Genetik** denilen bir alt disiplini oluşturmuştur. Moleküler Genetik, genlerin DNA segmentleri olarak organizasyonunu, DNA'nın yapısını ve fonksiyonlarını, DNA'daki enformasyonun çekirdek dışına nasıl taşındığını, çekirdek dışındaki DNA ve RNA elementlerinin özelliklerini ve fonksiyonlarını çalışır. Çekirdek içinde kromozomlar halinde paketlenmiş DNA segmentleri olarak nitelediğimiz genlerden sitoplazmaya bilgi taşıyan mRNA ve bu bilgilerden yararlanarak protein sentezini yapan rRNA ve tRNA ve bunların dışında çeşitli RNA'lar da moleküler genetiğin konuları arasındadır.

Çekirdek DNA'sı yanında, sitoplazmada bulunan kloroplast ve mitokondri gibi organcıklarda bulunan DNA'nın da bazı özellikler üzerinde etkili olduğu bugün bilinmektedir. Bu gibi sitoplazmik unsurların genetik yapısı ve kalıttaki rolü gibi fonksiyonları ile ilgili çalışmalar **Organel Genetiği** denilen bir alt disiplini oluşturmuştur.

DNA molekülünün ambalajlanmış hali olarak algılanabilen kromozomların, şekil, sayı ve büyüklük bakımından çalışılması, türler arasında, aynı tür içinde farklı gruplar arasında

bu özellikler bakımından kromozomların mukayesesi Genetiğin, **Sitogenetik** denilen bir alt dalının konusu olmuştur. Türlerin kromozom sayıları ve bu kromozomların bölünmenin metafaz safhasında boyanmış görüntülerdeki şekilleri sabit olup, bölünmenin bu döneminde hazırlanan preparatlarda kromozomların mikroskoptaki görünüşlerine **Karyotip** denir.

Nihayet, Genetiğin kapsamı içinde belirtilmesi gereken diğer bir husus, canlılar âleminde genetik yapı bakımından görülen varyasyonun sebepleridir. Genlerin yapılarında meydana gelen değişmeler bazen tamir edilememekte ve kalıcı olmaktadır. **Mutasyon** denilen bu kalıcı değişmelerin nasıl olduğu ve sonuçlarının ne olduğu da, bu varyasyonun başlıca kaynağı olarak, genetiğin önemli bir çalışma alanını oluşturmaktadır. Genetiğin mutasyonla ilgilenen alt disiplinine **Mutasyon Genetiği** de denmektedir.

İki veya daha fazla özelliğin ebeveynde görülmeyen ancak döllerde ortaya çıkan kombinasyonlarına, rekombinasyonlar (yeni kombinasyonlar) denilir. Genetiğin rekombinasyonların ortaya çıkma mekanizmalarını inceleyen ve bundan yararlanma yollarını araştıran alt bilim dalına da **Rekombinasyon Genetiği** adı verilir.

Genetik kavramının kullanıldığı durumların birisi de, bir türün genetik yapısıyla ilgili olarak ve/veya canlıların bir bölümüne veya bazen tamamına genellenebilecek bazı genetik hususiyetleri anlamak üzere **model organizmalarla** yapılan çalışmaların oluşturduğu disiplinlerin de o canlının ismiyle anılmasıdır. Bezelye Genetiği, Sirke Sineği (*Drosophila*) Genetiği, Buğday Genetiği, Koyun Genetiği, Fare Genetiği, İnsan Genetiği, Bildircin Genetiği, *Tribolium* Genetiği, *Neurospora crassa* Genetiği, *Arabidopsis thaliana* Genetiği, *Echericha coli* Genetiği gibi...

1.2- Genotip ve Çevrenin Etkileri

Kalıtım ve varyasyon, canlıların bir şekilde belirlenebilen bütün özellikleri için söz konusudur. Bunların tümü için **Fenotip** deyimi kullanılır. **Bir canlının fenotipi, onun tespit edilebilen halini ifade eder.** Yani, genetiğin çalışma alanı, fenotipik benzerlik ve farklılıklardır. Ele alınan canlının, belirlenebilen bütün özelliklerinin birden değil, önce teker teker, sonra ikişerli, üçerli kombinasyonlar halinde gözlenmeleri, Mendel'den itibaren, Genetik çalışmalarda dikkat edilen çok faydalı bir husus olmuştur. Buna göre de **fenotip** deyimini, eski alışkanlıkların tersine, **canlının** tüm görünüş tipi için değil **münferit özellikleri ve bunların ele alınan kombinasyonları için belirlenebilen hali** olarak tanımlamak gerekir: Saç rengi bakımından fenotip, dane şekli ve bodurluk bakımından fenotip, ibik şekli bakımından fenotip, vücut ağırlığı ve yumurta verimi bakımından fenotip, başak uzunluğu bakımından fenotip, başak uzunluğu, başakta dane sayısı ve ham protein oranı bakımından fenotip gibi. Meselâ, göz rengi bir özelliktir. Göz rengi bakımından fenotip, canlının belirlenen göz rengi halidir; insanda yeşil gözlü, kara gözlü, kahverengi gözlü veya elâ gözlü olmak gibi. Süt verimi bir özelliktir. Bir laktasyon döneminde bir ineğin 4000 lt süt verdiği belirlenmişse o ineğin süt verim özelliği bakımından fenotipi “bir laktasyon döneminde 4000 lt süt” şeklinde ifade edilir.

Bir organizmanın üzerinde durulan özellikler bakımından sahip olduğu genler topluluğuna **Genotip** denilir. Aynı gen setine sahip iki canlı, aynı genotipe sahiptir; üzerinde durulan özellikler bakımından aynı hale sahip iki canlı ise aynı fenotiptedir. Genotip deyimini de, fenotip gibi, ele alınan münferit özellikler ve bunların kombinasyonları için kullanılmalıdır. Göz rengi bakımından genotip, bireyin sahip olduğu genlerden göz rengini kontrol eden kısmını ifade eden bir deyimdir. Canlıların fenotipik farklılıklarında genotiplerinin farklı olmasının rolü acaba ne kadardır? Bu soruya verilebilecek iki uç cevap, aşağıdaki örneklerden sonra iyi anlaşılacaktır.

Bir tarlada yan yana yetişen bir buğdayla bir çavdar, aynı çevreyi paylaştıkları halde, birisi buğday danesinden buğday bitkisi, diğeri çavdar danesinden çavdar bitkisi olarak gelişmektedir. Açıktır ki, bu iki tohum, çevrelerindeki aynı cansız materyali kullandıkları halde, birinin buğday, diğerrinin çavdar olarak gelişmesini sağlayan farklı bilgilere sahiptir. Kuluçkaya yatan bir tavuğun altına konan bir ördek yumurtasından, diğerrleri ile aynı çevreyi paylaştıkları halde, ördek civcivi çıkar.

Farklı türler için verilen bu örnekler, aynı tür içindeki değişik formlar için de verilebilir. Kılçıklı ve kılçıksız iki ayrı çeşitten tohumların ekildiği bir buğday tarlasında, aynı çevre imkânlarını kullandıkları halde, kılçıklı çeşitten tohumlardan çıkan bitkiler kılçıklı, kılçıksız çeşitten tohumlardan çıkan bitkiler kılçıksız olur. Benzer çevre şartlarında yetiştikleri halde bitkiler arasında kılçıklı oluş bakımından gözlenen bu fenotipik farklılıklar, genotiplerindeki farklılıktan dolayı, yani sahip oldukları genlerin farklı olmasından dolayı ortaya çıkmıştır.

Bu örneklerde genlerin etkisi vurgulanmaktadır. **Çevre, adeta bir ev için gerekli sabit materyal, genotip ise bu materyalin nasıl kullanılacağını belirleyen mimari plandır** (Griffith ve ark., 2008). Tavuklarda ibik şekli bakımından görülen farklılıklarda da tamamen genotipin rolü vardır. İbik şekli değişik olan hayvanlar, ebeveynlerinden ibik şeklini kontrol eden farklı genleri almışlardır. Bunlar aynı bakım ve beslenme şartlarında yetişseler dahi ibik şekli bakımından farklılıkları devam eder.

Ne var ki, tabiatta karşılaşılan her fenotipik farklılığı bu modelle izah etmek mümkün değildir. Mesela, monozigotik, yani tek yumurta ikizi olan iki kardeş arasında, bunlar aynı genlere sahip oldukları halde, bir takım fenotipik farklılıklar vardır. Ekstrem bir hal olarak, kardeşler doğumdan itibaren çok farklı kültürlerde büyütülürlerse, aralarında, farklı diller konuşmak, farklı tavır ve davranışlar göstermek gibi temel yapı farklılıkları ortaya çıkar. Böyle bir farklılıkta genlerin değil, çevrenin mutlak etkisi söz konusudur.

Aseksüel olarak (çelik, tomurcuk, yumru, daldırma gibi yollarla) bir anaçtan çoğaltılan bitkilerin hepsi aynı genotiptedirler. Bunlara klon denir. Aynı klona mensup şahıslar aynı çevre şartlarında gelişirlerse birbirlerine çok benzerler; değişik iklim ve toprak şartlarında gelişmeleri halinde ise bunlar, ayrı klonlara mensup bitkiler kadar farklı olabilirler.

Bütün bu misallerden anlaşılması olacağı gibi, çevrenin etkisini araştırmak için, aynı genotipte olduğu bilinen çok sayıda bireyi farklı çevrelerde yetiştirmek gerekmektedir. Bu maksatla kendileme ile çoğalan bitkilerin safhatları, *Drosophila*, *Tribolium*, beyaz fare,

Japon bildircını gibi laboratuvar hayvanlarında ise her generasyon akrabaların çiftleşmesiyle elde edilen ve akrabalı yetişmiş denilen stoklar kullanılır. *Drosophila* ile yapılan çalışmalarda, bu şekilde elde edilmiş hepsi de aynı genotipte olan normal göz büyüklüğüne sahip yabancı tipler farklı sıcaklıklarda yetiştikleri vakit, farklı sayıda petek göze sahip olmaktadır. *Achillae* bitkisinden bir safhat, yüksek ekolojilerde ortalama 20–25 cm, orta yüksekliklerde 35–40 cm, alçaklarda ise 50 cm dolaylarında boylanmaktadır.

Topluca çevre şartları olarak tanımlanan gen dışındaki etkiler, genler tarafından meydana getirilen fenotiplerin aynını oluşturabilmektedir. Mesela tavuklarda kuyruk çıkıntısının olmayışı bir gene bağlıdır. Fakat bu geni taşımayan döllu yumurtalar, yüksek karbondioksitli bir ortamda kuluçkaya konduklarında elde edilen döllerin birçoğunda kuyruk çıkıntısı teşekkül etmemektedir. Bunlara **Fenokopya "Phenocopy"** denir.

Bu tip dış etkilerle meydana gelen farklı fenotipler, döllerde kaybolur. Mesela Himalaya tavşanında vücut beyaz, kulak, ayak ve kuyruk uçları siyahtır. Ancak, vücudun beyaz kısmından biraz tüy yolunur ve hayvan soğukta bırakılırsa buradan siyah tüyler çıkar. Keza, biraz siyah tüy yolunur ve bu kısım bantla sarılarak sıcak tutulursa buradan da beyaz tüy çıkar. Tüy renkleri bu şekilde dış etkilerle değiştirilmiş hayvanların dölleri ise yine tipik Himalaya renk kompozisyonu göstermektedir. Aynı genotipli bireylerde sadece çevre şartlarının meydana getirdiği farklılıklara **modifikasyon** denir.

Sun-red mısır varyetesinde, daneler güneş görmeyen kısımlarda beyaz, güneş gören kısımlarda kırmızı olmaktadır. Güneş ışığının etkisiyle meydana gelen bu farklılık da bir modifikasyondur. Gerek beyaz, gerekse kırmızı daneler normal şartlarda ekildiğinde çıkan bitkilerde, dane rengi bakımından hiçbir farklılık görülmez. Yani, çevre şartlarının sebep olduğu fenotipik farklılıklar, modifikasyonlar kalıtsal değildir. Ancak, biraz sonra tartışılacağı gibi, kalıtsal olan, farklı genotiplerin çevre şartlarına reaksiyon bakımından gösterdiği farklılıklardır.

Buraya kadar anlatılanlar ve misaller, fenotipin oluşmasında ya sadece genotipin, ya da sadece çevrenin rolünü göstermiştir. Oysa gerçek durum, bu iki zıt durumun arasındadır; herhangi iki organizma arasındaki farklılık, genellikle, bunların hem genlerinin, hem de gelişmeleri boyunca maruz kaldıkları çevre etkilerinin farklı olmasından ileri gelir. Burada fenotip ve genotip arasındaki ilişkiyi iyi anlamak gerekmektedir. Canlının genotipi, onun sabit bir karakteridir; oysa fenotipi, gelişme süresi boyunca maruz kaldığı çevre şartlarına bağlı olarak sürekli değişme gösterebilir. Genotipin sabit olması, fenotipin de sabit olmasını gerektirmez.

Bazı özellikler için, belirli bir genotipin, çevrenin etkisine göre, Sun-red mısır varyetesinde olduğu gibi, çeşitli fenotipler sergilemesi mümkün olmaktadır. Benzer bir durum sirke sineğinde (*Drosophila*'da) yapılan çalışmalarda da gözlenmiştir. Sirke sineği türlerinde gözdeki petek sayısı bakımından yabancı genotiple çubuk göz genotipi arasında bir farklılık vardır. Buna karşılık aynı genotipte olan bireyler arasında da farklı çevre şartlarına (sıcaklıklara) maruz kalmaktan kaynaklanan bir farklılık vardır. Fakat yabancı genotipli

Drosophila sineklerinin petek göz sayısı, çubuk göz genotipinde olanlardan daima daha fazladır. Buna karşılık, birçok özellik için de, bir genotipin her çeşit çevrede aynı çeşit fenotipi göstermesi söz konusudur. Genellikle fenotiplerin kesikli varyasyon gösterdiği **kalitatif özelliklerde** bir genotipten bir fenotip oluşur.

Buna karşılık fenotiplerin sürekli varyasyon gösterdiği **kantitatif özelliklerde**, içinde bulunulan çevreye bağlı olmak üzere, bir genotipten birçok fenotip oluşur. Bununla birlikte, tekrar belirtmek gerekir ki, sun-red mısır varyetesinde ve petek göz sayısı bakımından aynı genotipli *Drosophila* sineklerinde olduğu gibi, istisna da olsa bazı kalitatif karakterler için de, belirli bir genotipin farklı çevrelere farklı reaksiyonlar göstermesi, mümkün olabilmektedir.

Genetik, belirli bir ekoloji içinde, bir genotipe bir fenotip söz konusu olan özelliklerin varyasyonunu inceleyerek gelişmiştir. Böyle özellikler bakımından görülen fenotipik farklar, istisnalar dışında genotipiktir. Kantitatif karakterlerin kalıtımı ise, daha sonraları çalışılmaya başlanmış ve Genetiğin **Kantitatif Genetik** dalı bu çalışmalarla ortaya çıkmıştır. Kantitatif özellikler bakımından bir populasyon içindeki bireyler arasında gözlenen farklılıkların, genotiplerindeki farklılığa atfedilip atfedilemeyeceği ve bunun derecesi, ancak belirli yollarla yapılan deneylerden elde edilen rakamların uygun istatistik metotlarla işlenmeleri suretiyle tahmin edilebilir.

Demek oluyor ki, herhangi bir özelliğin şu veya bu şekilde görülmesinde, başka bir ifadeyle canlıların herhangi bir özellik bakımından farklı hallere (fenotipik değerlere) sahip olmalarında, genotiplerinin ve içinde yetiştikleri çevre şartlarının rolleri vardır. Verilen misallerden anlaşılmış olacağı gibi, bazen etkenlerden birisinin rolü, diğerinden çok fazla hatta mutlak olabilir. Ancak tabiatla birçok özellik ve bilhassa rakamlarla ifade olunanlar (kantitatif olanlar) bakımından ortaya çıkan farklılıklarda ne çevrenin ne de genotipin etkisi mutlaktır. Tersine her iki amilin etkileri belirli oranlardadır. Özel istatistik metotlarla hesaplanabilen bu oranlar, değişik özelliklerde ve değişik populasyonlarda başka başka bulunabilmektedir. Düzgüneş, Çifteler ve Sultansuyu Haralarındaki Arap atlarında gebelik süresi bakımından belirlenen farklılığın ancak %14'ünün, hayvanların ebeveynlerinden farklı genler almış olmalarından, yani genotip farklılıktan ileri geldiğini hesaplamıştır. Kaliforniya'daki bir çiftlikte ise yine bir Arap atı populasyonunda bu oran %33,6 bulunmuştur. Gözlenen fenotipik farklılığın ne kadarının genotipik farklılıktan kaynaklandığını gösteren bu oranlara, **kalıtım derecesi**¹ denmektedir.

Kültür bitkilerinin ve çiftlik hayvanlarının ıslahında, üzerinde durulan verim özelliği (dane, lif, yağ nispeti, süt, yumurta, yüzde şeker vs.) bakımından diğerlerinden üstün olan bireyler, bu üstünlük genotipik sebeplerden ileri geliyorsa, bir kıymet taşırlar. Zira ancak böyle bir üstünlük, bahis konusu çiftlikte mevcut yetişme şartlarında ileriki döllerde de kendini gösterir. Yani, fenotipik bir üstünlüğün genotipten kaynaklanan kadarı, yani tanımından da anlaşılmış olacağı gibi, kalıtım derecesi kadarı, döllerde de kendini gösterir.

¹ Kalıtım derecesi sözü, Orhan Düzgüneş tarafından İngilizce **heritability** sözünün karşılığı olarak Türkçeye kazandırılmış olup **h²** ile gösterilir.

İşte bu sebepten tarımsal üretimle uğraşanlar, gözledikleri farklılıklarda, genotipin ve çevre şartlarının etki derecelerini bilmek zorundadırlar. Çünkü üstün fenotipli bireyleri damızlık olarak seçerek gelecek generasyon döllerini de üstün fenotipli olarak yetiştirmek isteyen üretici, seçilen damızlıkların fenotipik üstünlüklerinin tamamının döle geçmediğini, genotipik üstünlük kadarının döle geçtiğini, yani kalıtsal olduğunu bilir. Üretici, Genetik ilmi var olmadan önce de bunu biliyordu. Hayvan ve bitki ıslahı çalışmalarında üstün fenotiplilerin damızlık olarak seçilmesine **sunî seleksiyon**, bunların ortalamasının populasyon ortalamasından farkına **Seleksiyon Üstünlüğü** (genellikle **i** harfiyle gösterilir), döllerinin ortalamasının bir önceki generasyon ortalamasından üstünlüğüne de **Genetik İlerleme** (bu da genellikle ΔG ile gösterilir) denilir. Bütün bu anlatılanların formülle ifadesi şöyle olur:

$$\Delta G = h^2 \cdot i$$

Yani seçilenlerin fenotipik üstünlüğünün (i), kalıtım derecesi kadarı (h^2) kadarı genotipik ilerleme olup döllere geçer.

Misal:1.1- Japon Bildircinlarıyla yapılan bir denemede 5. hafta canlı ağırlığına ilişkin populasyon ortalaması 105 gr olarak hesaplanmıştır. Bunlardan damızlık olarak seçilenlerin ortalaması 120 gr olup, rastgele çiftleşme sonunda verdikleri döllerin ortalaması 107 gr bulunmuştur. Söz konusu populasyonda canlı ağırlığına ilişkin kalıtım derecesi,

$$i = 120 - 105 = 15, \Delta G = 107 - 105 = 2$$

olduğuna göre

$$\Delta G = h^2 \cdot i \text{ olduğundan}$$

$$h^2 = \Delta G / i = 2 / 15 \approx 0.13 \text{ bulunur.}$$

Batıda, bitki ve hayvan ıslahında istenen fenotipli bireylerin sayısını çoğaltma niyetiyle yapılan seleksiyon ve melezleme gibi yollarla, gelecek generasyonların genetik yapısını iyileştirme çalışmalarını insan populasyonlarında da uygulayarak daha üstün nitelikte nesiller yetiştirme çalışmaları düşünüldü. Bu düşünceler çok şükür ki tasavvur olarak kaldı. Bu, insan nesilleri ıslah etme işine, teşebbüs edilmese de, **Eugenics** denilmektedir.

Bu kitabı okuyanların anlaması gereken önemli bir husus, "kalıtsallık" kavramıdır. Herhangi bir özellik için bireyler arasındaki farkın kalıtsal olup olmamasından veya bu farkın ne kadarının kalıtsal olduğundan bahsedilebilir. Zira canlılarda kalıtımla ilgisi olmayan bir özellik yoktur. Ayrıca yeni canlıya ebeveyninden geçen sade eşey hücreleridir ki, bunlarda söz konusu karakter veya ebeveynin bir maketi, bir zamanlar zannedilenin aksine, yoktur. Gerçekte bu cinsiyet hücrelerinde, canlının bütün hayatı boyunca sahip olacağı bütün özelliklerin şu veya bu nitelikte olmasını sağlayacak kalıtım birimleri, yani genler vardır. Dolayısı ile ebeveyninden döle aktarılan sadece bu genlerdir, özelliğin kendisi değildir. (Düzgüneş ve Ekingen, 1983)

Ebeveynden döle aktarılan genler, canlının geliştiği ortama göre, özelliklerin belirli şekillerde görünmelerini sağlar. Sun-red mısır varyetesinde, kırmızı pigment yapılmasını kontrol eden genlerin bu etkileri, ancak güneş ışığında tezahür etmektedir. Başka mısır varyetelerinde renk, güneş ışığına göre farklı olmamaktadır. Himalaya tavşanlarında vücudun ve organlarının siyah tüylü oluşunu sağlayan genlerin etkisi, hayvanın maruz kaldığı sıcaklığa göre ortaya çıkmaktadır. Diğer tavşan ırklarında ise tüy rengini kontrol eden genlerin etkisi, vücudun maruz kaldığı her sıcaklıkta tezahür eder. Sirke sineğinde de aynı genotipte sinekler arasında sıcaklığa göre gözdeki petek sayısında değişiklik olmaktadır. Belirli bir hastalığa hassas olan bitkiler, ortamda o hastalık yoksa normal gelişirler, varsa gelişemezler. Dayanıklılık genlerine sahip olan bitkilerde ise, normal gelişme, ortamda hastalığın olup olmamasına bağlı değildir. Kuyruk çıkıntısı olmamasını sağlayan gene sahip civcivlerin hiçbir ortamda kuyruk çıkıntısı olmaz; buna karşılık bu gene sahip olmayan civcivler, sadece yüksek karbondioksitli ortamda kuyruk çıkıntısız olurlar. Bu misallerden anlaşılması gerektiği gibi, “kalıtsal olan, belirli çevre şartlarına göre belirli şekillerde reaksiyon gösterme kabiliyetidir” (Dügüneş ve Ekingen, 1983); daha doğrusu bu kabiliyet bakımından görülen farklılıklardır.

Sonuç olarak, fenotipik farklılıkta, iki etkinin birlikte söz konusu olduğunu görüyoruz: genler ve çevre. Ancak öyle bazı farklılıklar vardır ki, bu iki etken de bu varyasyonu açıklamakta yeterli değildir. Mesela, *Drosophila* sineği ile yapılan çalışmalarda, bu canlının sağ ve sol sırtındaki kıl sayılarında, bazen farklılıklar gözlenmektedir. Kesinlikle aynı genotip, aynı çevre şartları, fakat izah edilemeyen bir varyasyon! Görülüyor ki, canlının gelişme süreci boyunca fark edilemeyen küçük etkilere maruz kalması ile ortaya çıktığı düşünülen ve bugün izah edilemeyen bir varyasyon unsuru daha söz konusudur.

Bu varyasyon, gelişme esnasında ortaya çıkan farklılaşma ile ilgilidir. Gelişmenin erken dönemlerinde aynı genotipe sahip hücreler nasıl farklı dokular meydana getirmektedir? Demek ki hangi genin, nerede ve ne zaman aktive olacağını kontrol eden bir mekanizma vardır. Genlerin yapısı ve fonksiyonları hakkında bu kitabın ileri bölümlerinde geniş bilgi verilecektir. Şimdilik ifade edebiliriz ki, genlerin aktive olmasını ve görevini yaptıktan sonra inaktif duruma geçmesini sağlayan mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalarla ilgili çalışmalar da bugün oldukça ilerlemiştir. Meselâ Amerika’da 2003 yılında tamamlanan bir proje sonunda insan genomunu oluşturan 3 milyar kadar baz çiftinin dizilimi ortaya konulmuştur². Ne var ki bunların %1’den biraz fazlasının, yani 30 milyon kadar baz çiftinin (ki bu kadar baz çiftinin bugün yaklaşık olarak 32,000 gene karşılık geldiği kabul edilmektedir) protein kodladığı biliniyordu. Geriye kalan %99 kadar DNA anlamsız, bir işe yaramaz mıydı? Bugün devam eden proje, genomun geri kalanının da fonksiyonunu belirlemeyi hedefliyor. Bugüne kadar bulunanlar arasında işte bu sözünü ettiğimiz 32,000 kadar genin aktivasyonu ve inaktivasyonu ile ilgili fonksiyonlar vardır. Genomun tamamına ilişkin fonksiyonlar buldukça gelişmenin çeşitli devrelerinde rol oynayan genlerin fonksiyonları daha iyi anlaşılacaktır. Ancak geride hala gizemini koruyan sorular

² Genler DNA segmentleri olup, DNA da, çift eksenli, uzun nükleotid dizisidir. Bu nükleotidler bünyelerinde azot bazları bulundurulur. DNA, ikili sarmal bir yapı olup, bu sarmal eksenler de birbiriyle eşleşen baz çiftleri dizileriyle ifade edilir. Kitabın sonraki bölümlerinde DNA ve yapısı hakkında geniş bilgi verilecektir.

bulunmaktadır. Meselâ vücudun simetrik olan bir yarısı ile öbür yarısı arasında bir fark olmaması gerekirken niçin, farklılaşma ile de açıklanamayan farklar ortaya çıkmaktadır?

Bu tip sorular, **Gelişme Genetiği** denilen branşın cevaplamaya çalıştığı, bugün için zor sorulardır. Ancak, genler gibi hücre çekirdeğinde yer almayan, ama onlar gibi DNA yapısında olan mitokondriler ve kloroplastlar gibi bazı sitoplazmik unsurların da bu farklılıklarda etkili olabildiği düşünülmektedir. Daha önemli morfolojik özellikler bakımından da farklılıklara yol açabilen bu unsurlarla ilgili çalışmalar, daha önce de ifade edildiği gibi, genetiğin **Organella Genetiği** (daha eskiden sitoplazmik kalıtım, kromozom dışı kalıtım gibi isimler de veriliyordu) denilen bir dalını oluşturmuştur.

I.3- Çalışma Problemleri

I.1. Herhangi bir özelliğin ortaya çıkmasında etkili olan genlerin tamamına ne denir?

- a)Genotip b)Fenotip c)Modifikasyon d)Fenokopya e)Genom

I.2. Canlının üzerinde durulan özellik bakımından ölçülen değerine ya da gözlenen haline ne ad verilir?

- a)Genotip b)Genom c)Mutasyon d)Fenotip e)Modifikasyon

I.3. Bir populasyonda sadece çevreden kaynaklanan ve kalıcı olmayan değişikliklere ne ad verilir?

- a)Fenotip b)Translasyon c)Mutasyon d)Genotip e)Modifikasyon

I.4. Canlının genetik yapısında meydana gelen ani ve kararlı değişikliklere ne denir?

- a)Mutasyon b)Translasyon c)Fenotip d)Genotip e)Fenokopya

I.5. Aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- a)Genetiğin konusu ortak ataya sahip bireyler arasındaki sadece farklılıkları incelemektir.
b)Genotip, çevre ile interaksiyona girerek fenotipi oluşturur.
c)Bir canlının herhangi bir özellik bakımından sahip olduğu genlere fenotip denir.
d)Üzerinde durulan özellikler bakımından aynı hale sahip iki canlının aynı genotipte olduğu söylenir.
e) Ortak ataya sahip canlılar arasında görülen benzerliklere varyasyon denir.

I.6. Bir dut ağacı bahçesinde aşağıdaki özelliklerden hangisi bakımından fenotipik varyasyonun daha fazla olması beklenir?

- I.** Meyve ağırlığı **II.** Meyve rengi **III.** Ağaç boyu **IV.** Ağaç yaprak hacmi
a)I-III-IV b)III-IV c)Yalnız II d)I-II-III e)Yalnız IV

I.7.I. Kantitatif özellikler poligenik kalıtım gösterir.

II. Kalitatif özelliklerin çevre şartlarından yok denecek kadar az etkilendiği kabul edilir.

III. Kantitatif özellikler kesikli dağılım gösterirler.

IV. Kantitatif özellikler incelendiğinde fenotipik varyasyonun daha çok olduğu görülür.

Yukarıdaki bilgilerden hangisi/hangileri yanlıştır?

- a)III-IV b)Yalnız III c)I-II-IV d)Yalnız IV e)I-II

I.8. Çevre şartlarının genlerin etkisine benzer etkiler yapmasıyla ortaya çıkan fenotiplere ne denir?

- a) Replikasyon b) Mutasyon c) Fenokopya d) Rekombinasyon e) Epistasi

I.9. 4850 lt süt verim ortalamasına sahip olan bir sığır populasyonundan 5250 lt ortalamaya sahip olan bireyler seçilmiş ve kendi aralarında çiftleştirilmiştir. Elde edilen döllerde ortalama aynı çevre koşullarında 4890 lt olmuştur. Buna göre kalıtım derecesi (h^2) nedir?

- a) $h^2=0.5$ b) $h^2=0.4$ c) $h^2=0.2$ d) $h^2=0.01$ e) $h^2=0.1$

I.10. Japon Bildircinlarıyla yapılan bir denemede 5. hafta canlı ağırlığına ilişkin populasyon ortalaması 100 g olarak hesaplanmıştır. Bunlardan damızlık olarak seçilenlerin ortalaması 110 g olup rastgele çiftleşme sonunda verdikleri döllerin ortalaması ise 104 g bulunmuştur. Bu populasyonda canlı ağırlığa ilişkin kalıtım derecesi (h^2) ve seleksiyon üstünlüğü (i) sırasıyla nedir?

- a) $h^2=0.04, i=10$ b) $h^2=0.40, i=10$ c) $h^2=0.04, i=100$
d) $h^2=0.40, i=100$ e) $h^2=0.40, i=4$

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.

BÖLÜM İKİ

GENERASYONLAR ARASI FİZİKİ BAĞLANTI VE KROMOZOMLAR

Mendel'in birinci kuralı, ana ve babadan yavruya geçen genlerin, o yavru gamet meydana getirirken birbirlerinden ayrıldıklarını ve gametlere eşit oranlarda açıldıklarını ifade ediyordu, yani gametlerin yarısına anadan, yarısına da babadan gelen genler aktarılıyordu.

Bugün biliyoruz ki, bir yavrunun sahip olduğu iki genom takımından biri anadan biri de babadan gelir ve bu genom takımları kromozomlar halinde paketlenmiştir. Mendel eşit açılma kuralını ortaya koyarken, gamet oluşumu için hücre bölünmesi esnasında cereyan eden olaylar hakkında bir bilgisi yoktu. Oysa bugün, bir ayırıcı karakterin farklı fenotiplerini belirleyen allel genlerin biri anadan diğeri babadan gelen homolog (eş) kromozomlarla gametlere ayrıldığını biliyoruz. Yani eş kromozomlar gametlere eşit oranlarda açılmakta, allel genler de bu eş kromozomlarla taşındığı için açılmaktadır. Mendel'in kalıtım faktörleriyle (genlerle) kromozomların davranışı arasındaki paralellik Şekil: II.1'de şematik olarak gösterilmiştir. O bakımdan, bu bölümde, kromozomların gamet teşekkülü için gerekli olan hücre bölünmesi esnasında yavru hücrelere nasıl ayrıldığını, böylece genetik bilginin generasyondan generasyona nasıl aynı şekil ve miktarda geçtiğini ve nihayet kromozomların yapısını kısaca anlatmak lüzumlu görülmüştür. Hücre bölünmesini öğrencilerimizin biyoloji derslerinden bildiği varsayılmış; onun için de burada ayrıntılı biçimde anlatılmamıştır.

II.1- Gamet Teşekkülü

Erkekli dişi çoğalan canlılarda, eşey ana hücrelerinin birkaç kere bölünerek meydana getirdiği ve **gametosit** denilen hücreler, sonunda gamet meydana getirmek üzere meyo bölünmeye maruz kalacak olan ve bu yüzden **meiosit** denilen hücreler oluşturur. Meiositlerin bölünmesiyle hayvan ve bitkilerde erkeklerde sperm, dişilerde yumurta, mantarlarda da spor denilen **gametler (eşey hücreleri)** oluşur. Gamet teşekkülü için peş peşe iki hücre bölünmesi olur, bu esnada da hücre bölünmesinin gerekli bir parçası olan çekirdek bölünmesine **mayoz bölünme** denir. İki hücre bölünmesi sonuçta dört yavru hücre meydana getirir. Mayoz bölünme sadece diploit eşey ana hücrelerinde gerçekleşir, sonuçta oluşan gametler (yumurta, sperm veya spor) haploittir; bu gametlerde eşey ana hücresindeki genetik materyalin yarısı vardır.

Buna göre mayoz bölünmenin net sonucu kromozom sayısının yavru hücrelerde yarıya indirgenmesidir. Meselâ insan somatik hücrelerinde, dolayısıyla eşey ana hücrelerinde diploit olduğumuz için $23 \text{ çift} = 46$ kromozom vardır; somatik hücrelerimizde 23 kromozomluk bir takımdan bir anadan biri babadan gelmiş olan iki tane olduğu için 46 kromozoma sahibiz. Böylece diploit organizmalar için de bir tanım yapmış oluyoruz: Türe özgü sayıda kromozomlardan somatik hücrelerinde ikişer tane bulunduran canlılara **diploit** denir. Türe özgü sayıda kromozomlardan bir takım bulunduran canlılara ise **haploit** denir. Birçok diploit canlı türünün hayat döngüsünde, gamet olarak geçirilen kısa bir haploit dönem vardır. *Drosophila*

melanogaster türüne özgü kromozom sayısı dördür ($n=4$); buna göre bu sineğin somatik hücrelerinde sekiz ($2n=8$) kromozom vardır. Mayoz bölünmeyle bu sayı haploit sayıya ($n=4$) indirgenir, yani eşey hücrelerinde bir kromozom takımı vardır. Benzer şekilde insanların somatik hücrelerinde 46 ($2n=46$), gametlerinde 23 ($n=23$), merkepte $2n=68$, $n=34$, bezelyede $2n=14$, $n=7$, mısırdaki $n=10$, $2n=20$, müncağı denilen küçük Hint geyiğinde $n=3$, $2n=6$ kromozom vardır. Bu sayılar her tür için sabittir. Bir türün kendine özgü kromozom setinin mitoz bölünmenin metafaz safhasındaki görüntüsüne **karyotip** denir. Misal olarak insan karyotipi Şekil: II.2'de gösterilmiştir.

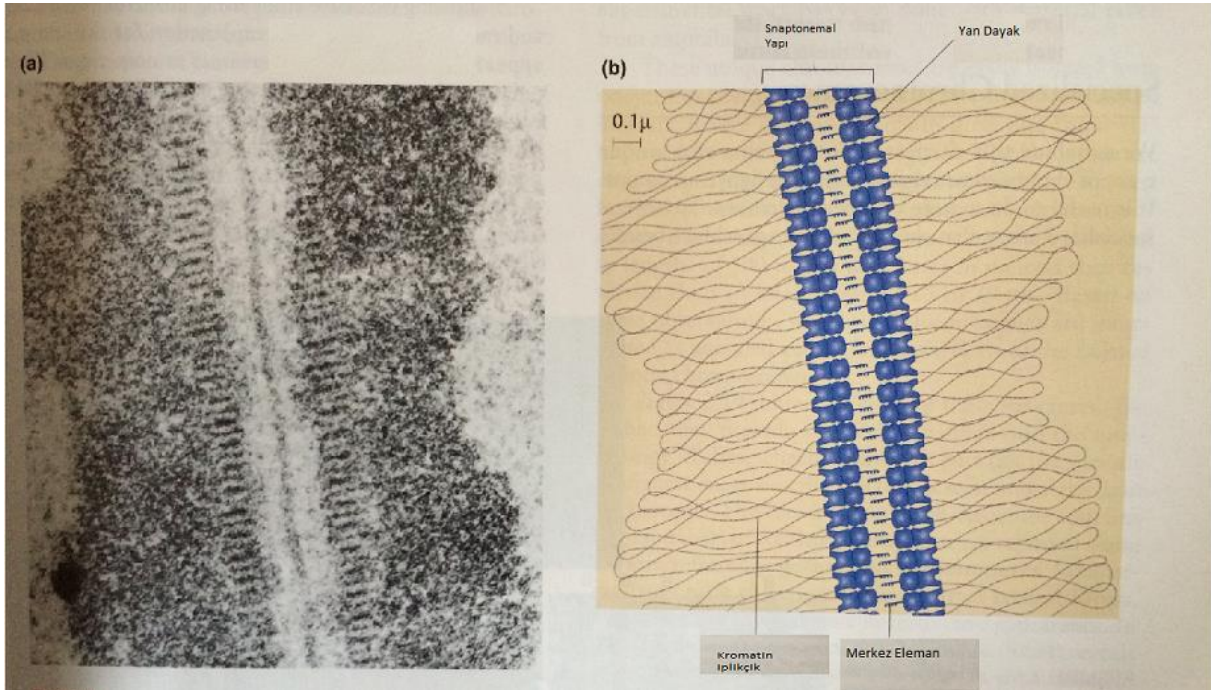
Bir türün karyotipi kendine özgüdür. Mitoz bölünmenin metafaz safhasında her biri ikiye bölünmüş (diyad formunda) kromozomlar çekirdek ekvatorunda her biri belirli şekillerde görülür. Tekrar söylemek gerekirse her türün kromozom sayısı sabittir. Karyotipte aslında her kromozomdan iki tane vardır, bunların birisi anadan diğeri babadan gelmiştir. Meselâ *Drosophila*'da sekiz kromozom vardır; her kromozomdan biri anadan, diğeri babadan gelmiş olmak üzere iki tane vardır. Bitki ve hayvanların çoğu bu şekilde somatik hücrelerinde iki genom seti ihtiva eden diploit türlerdir.

Erkek ve dişi gametlerin birleşmesiyle diploit dönem yeniden başlar. Spermanın yumurtayı döllemesiyle ortaya çıkan dölleniş yumurta genetik dilinde **zigot** diye adlandırılır. Spermanın çekirdeğindeki kromozomlar, yumurtanın çekirdeğindeki kromozomlarla birlikte diploit kromozom sayısını tamamlarlar ($n+n=2n$). Yumurtadaki n adet kromozomun her biri, spermadan gelen n kromozomdan birisiyle yapı ve şekil bakımından benzerdir. İşte bu yapı ve şekil bakımından benzer, aynı gen lokus sıralanışına sahip olan kromozom çiftlerine **eş veya homolog kromozomlar** denir. Mitoz bölünme esnasında homolog kromozomların eşleşmesi gerekli değildir ve bu yüzden de eşleşmezler, her biri başka bir yerdedir. Fakat mayoz bölünmede homolog kromozomlar bölünme düzleminde eşleşir (karşı karşıya gelir) ve birisi bir kutba diğeri diğere çekilir.

Mayoz bölünmenin gametositlerde olmasına mukabil, mitoz bölünme, organizmanın diğere hücrelerinde cereyan eden hücre bölünme şeklidir. Mitoz bölünmede diploit kromozom sayısı indirgenmez; her yavru hücre, çekirdeğinde $2n$ sayıda kromozom taşımaya devam eder. Mayoz ve mitoz hücre bölünmelerinde her kromozom kendi kopyasını yapar, bir kromozomdan meydana gelen bu iki yavrunun her birine **kromatid** denir. Bir kromozomun iki yavru halinde bölünmesiyle ortaya çıkan kromatid çiftlerine **diyad** denir. Mitozda kromatidler birbirlerinden ayrılır. Buna karşılık mayozda, diyad halinde bölünmüş homolog kromozomlar karşı karşıya gelir; böylece ortaya çıkan iki diyadlık yapıya **bivalent** denir, bivalent yapı da aslında dört kromatidlik bir **tetrad** demektir. Mayoz bölünmenin başında homolog kromozomların bu şekilde bir araya gelmesine **sinapsis** denir. Sinapsis safhasında belirgin görüntü, iki homologun arasında görülen ve **sinaptonemal kompleks** denilen yapıdır. Sinaptonemal kompleks, homolog kromozomların her birisinin merkezinde yer alan ve etrafında DNA-histon iplikçiklerinin sarıldığı omurganın karşı karşıya geldiği bir yapıdır (Şekil: II.1).

İlk mayoz bölünmede diyardlar birbirinden ayrılır, ikinci bölünmede de her diyaddaki kromatidler birbirinden ayrılır. Mayoz bölünme ve safhaları şematik olarak Şekil: II.3b'de gösterilmiştir.

Mayoz bölünmeyle meydana gelen erkek gamet (sperma), dişi gamet (yumurta) ile çiftleşme esnasında birleşir. Döllenmiş yumurta olarak algılamamız gereken bu diploit tek hücreye zigot denir. Sonra zigot, mitoz bölünmeyle çoğalarak 2, 4, 16, 32, ... vb. sayıda hücrelerden oluşan embriyo dönemlerine geçer. Gelişmenin bu ilk dönemlerinden itibaren hücreler farklılaşmaya başlar ve organizmanın farklı dokuları, organları, sistemleri oluşur. Gelişmenin bütün dönemlerinde hangi hücrede hangi biyokimyasal faaliyetlerin olacağı, hangi hücrelerden hangi dokuların ne zaman oluşmaya başlayacağı ve benzeri tüm işler, kromozomlarda paketlenmiş olan genomu oluşturan genlerde kodlanmış bilgilerle düzenlenir. Bu gen faaliyetlerinin nasıl düzenlendiği ve gelişme esnasındaki farklılaşmayı düzenleyen genetik bilgiler, genetiğin, gelişme genetiği denilen kolunun konularındır. Bu bölümde genomun (DNA'nın) paketleri olan kromozomların yapısı hakkında kısaca bilgi verilecektir.



Şekil: II.1- (a) *Neotiella rutilans* (pyrenomycetes sınıfından bir mantar) isimli organizmada meyoz bölünmesinde sinapsis safhasında iki homolog kromozomun karşı karşıya geldiği sinaptonemal yapı. (b) Sinaptonemal Yapının şematik görüntüsü (Klug ve Cummings, 1997, Concepts of Genetics, sayfa 41, Şekil: 2.16'dan Türkçeleştirilerek alınmıştır).


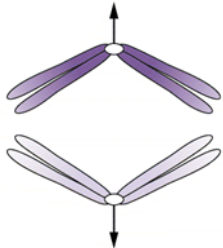
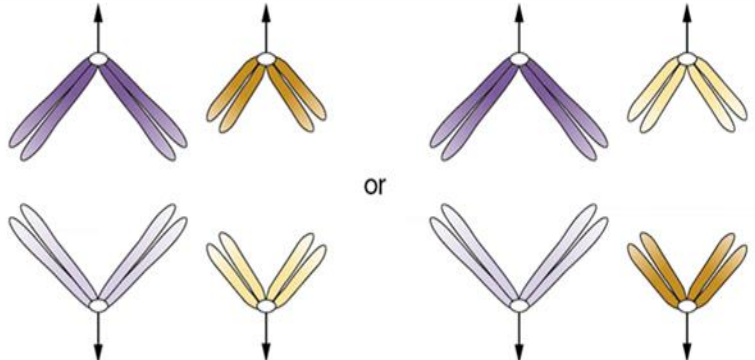
II.2- Kromozomlar

Bu kısımdaki bilgiler, geniş ölçüde Griffith ve arkadaşları 2008'den özetlenmiştir.

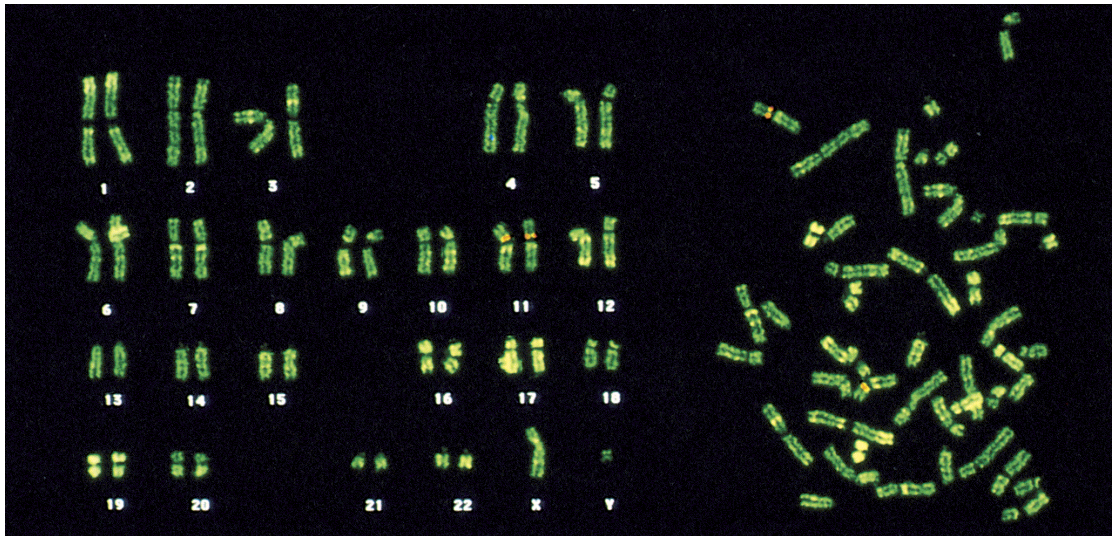
Bu bölümün başında bahsedildiği gibi, bir organizmanın kendine özgü olan genetik bilgi setinin tamamına (DNA), o organizmanın **genomu** denir. Ökaryotlarda DNA'nın büyük çoğunluğu hücrenin çekirdeğinde bulunur. Bu DNA, çekirdek içinde kromozomlar halinde paketlenmiştir. Aynı türe mensup organizmaların sahip olduğu kromozom seti, sabit sayıda ve görüntüde kromozomlardan meydana gelir.

Prokaryotlarda ve virüslerde DNA tek bir molekül halinde, tek bir kromozomda paketlenmiştir ve bu kromozom hemen sadece tek bir DNA molekülüdür. Buna karşılık ökaryotlarda kromozomlar daha karmaşık bir yapıya sahiptir ve bu yapıda DNA ile birlikte proteinler de bulunur. Bu bahiste ökaryotik kromozomların yapısı anlatılacaktır.

Her kromozom bir DNA molekülüdür. İnsanda hücre çekirdeğinde 46 kromozom var demek, 46 DNA molekülü var demektir. DNA molekülünün kromozomda ne kadar yoğun paklendiği hakkında bir fikir vermesi bakımından insan genomundaki toplam DNA'nın ve kromozomların uzunluğu mukayese edilebilir. İnsanın bir genom setindeki toplam DNA'nın uzunluğu yaklaşık bir metredir. Fakat bu DNA, her biri metrenin milyonlarca birinden daha küçük 23 kromozomda paketlenmiştir. Demek ki her DNA molekülü kendi kromozomunda çok sıkı bir şekilde sarılıp sarmalanmıştır. Bu, DNA'nın **nükleozom** denilen moleküler makaralara sarılmasıyla sağlanmıştır (Şekil: II.4). Nükleozomlar, **histon** denilen oktamer yapıdaki proteinlerdir. Bu makara üzerine DNA molekülü iki tam devir yaparak sarılır. Bir nükleozomun çapı 10 nm'dir. Şekil II.5'te görüldüğü gibi, nükleozoma sarılı DNA'yı bir şekilde kelepçelemek vazifesi gören ve H₁ olarak gösterilen ikinci bir histon proteini vardır. Bu şekilde nükleozom-DNA tertipleri halka şeklinde kıvrılır, o kıvrımlarda daha ileri kıvrılarak DNA'nın kromozom halinde çok yoğun bir şekilde paketlenmesi sağlanır (Şekil: II.5). Bu kıvrımları üç boyutlu olarak bir arada tutan ve iskele vazifesi gören bir yapı daha vardır. DNA ve sarıldığı nükleozomlar, kromozomların maddi yapısı olan **kromatin**leri teşkil ederler.

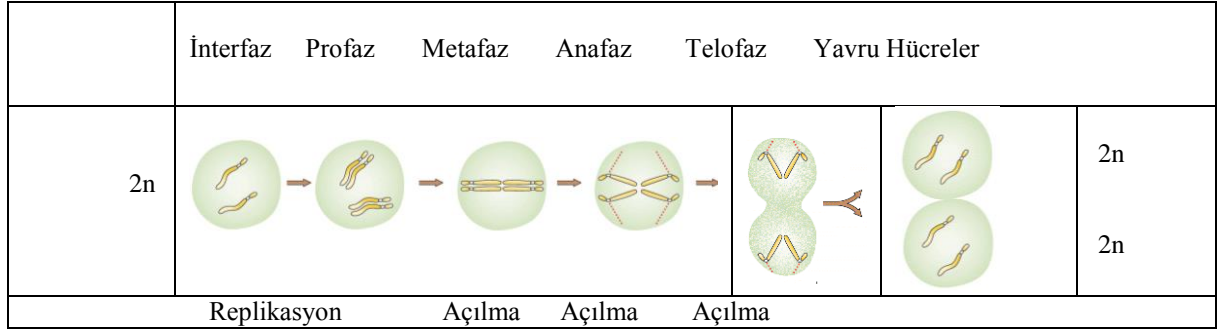
	Mendel Faktörleri (Genler)	Kromozomlar
Homolog kromozomların eşleşmesi	A a	
Açılma	A ↕ a	
Bağımsız Açılma	A B A b ↕ ↕ ↕ ↕ veya a b a B	

Şekil: II.1- Mendel'in kalıtım faktörleriyle (genlerle) kromozom arasındaki paralellik (Griffith ve ark., 2000, sh. 72, Şekil:3-5'ten uyarlanmıştır).

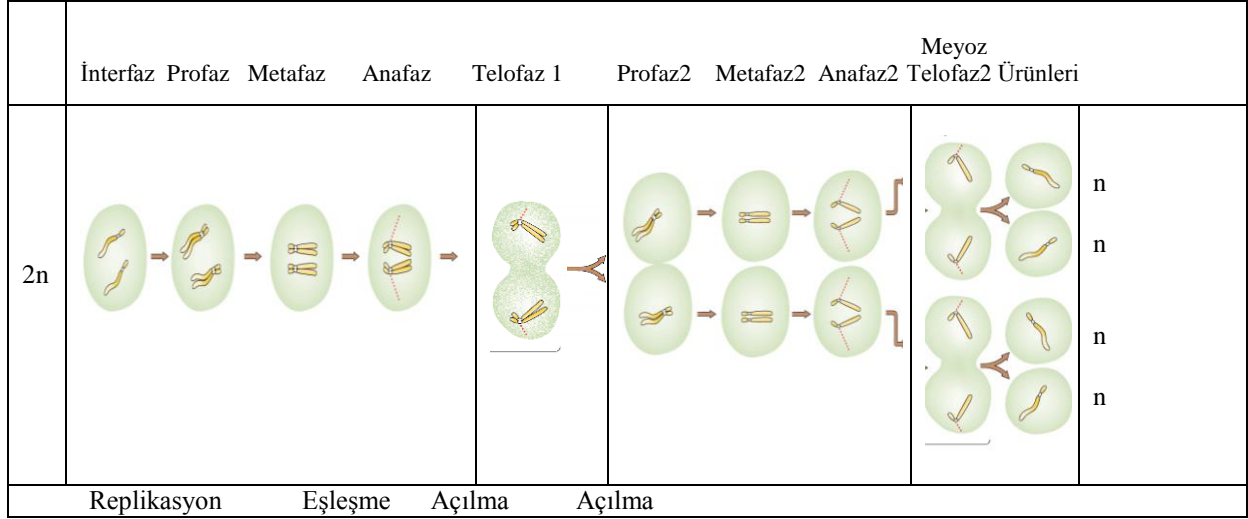


Şekil: II.2- Cinsiyeti Erkek Olan Bir İnsanın Karyotipindeki 22 Çift Otozom ve X ve Y Cinsiyet Kromozomları

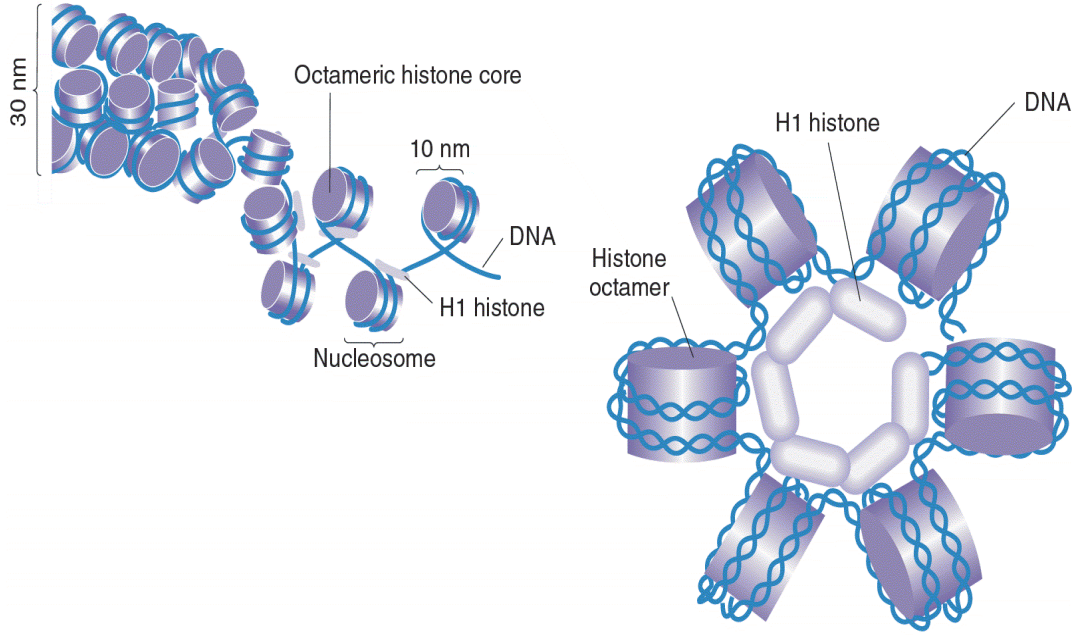
A- Mitoz Bölünme



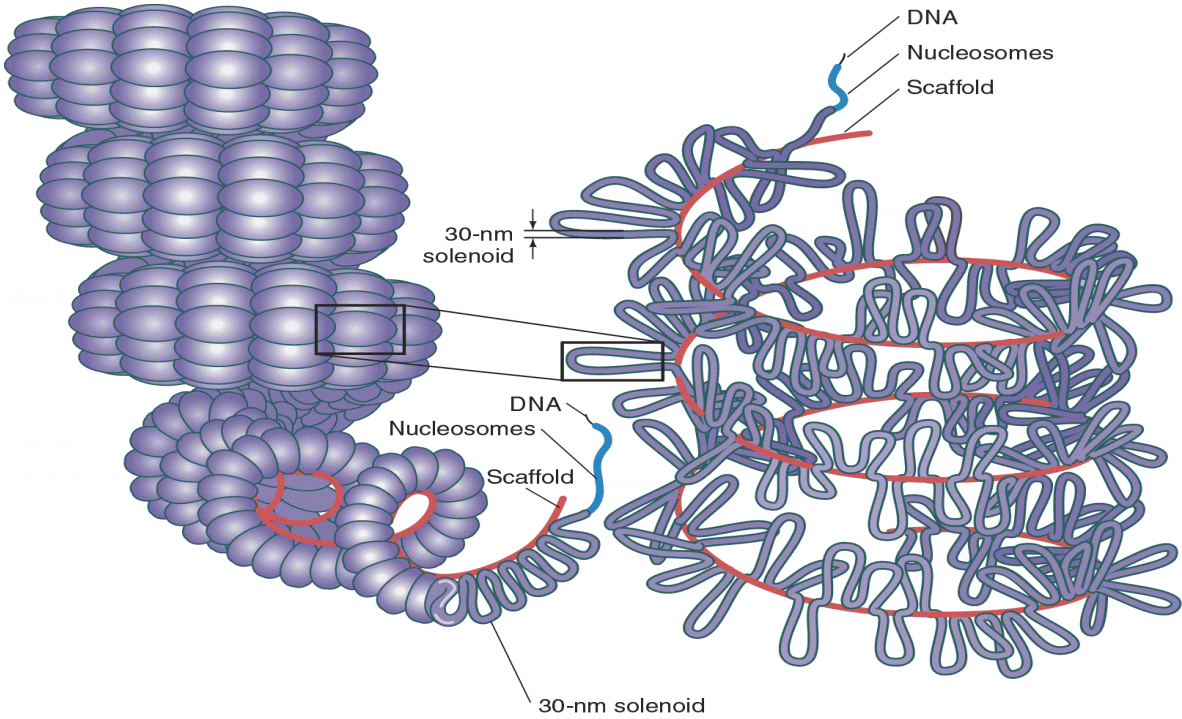
B- Meoz Bölünme



Şekil: II.3- Şematik Olarak Hücre Bölünmesi A- Mitoz, B- Mayoz (Griffith ve ark, 2000, An Introduction to Genetics, sayfa 69, Şekil: 3-2'den Türkçeleştirilerek alınmıştır).



Şekil: II.4- Kromozomun Yapısal Birimleri: Nükleozomlar (Griffith ve ark, 2000, An Introduction to Genetics, sayfa 92, Şekil: 3-38'den Türkçeleştirilerek alınmıştır).



Şekil: II.5- Kromozomların Paketlenmiş Hali (Griffith ve ark, 2000, An Introduction to Genetics, sayfa 93, Şekil: 3-41'den Türkçeleştirilerek alınmıştır).

II.3- Çalışma Problemleri

III.1. Aşağıdaki bilgilerden hangisi yanlıştır?

- a) Ökaryotik diploit bir canlının sahip olduğu iki genom takımından biri anneden biri de babadan gelir.
- b) Ökaryotik canlıların genomları kromozomlar halinde paketlenmiştir.
- c) Eş kromozomlar gametlere eşit oranlarda açılmaktadır.
- d) Erkekli dişili çoğalan canlılarda, eşey ana hücrelerinin birkaç kere bölünerek meydana getirdiği hücrelere gametosit denir.
- e) Mayoz bölünme sadece eşey ana hücrelerinde gerçekleşir.

III.2. Türe özgü sayıda kromozomlardan somatik hücrelerinde ikişer tane bulunduran canlılara ne denir?

- a)Haploit b)Mayoz c)Diploit d)Gametosit e)Meyosit

III.3. Türe özgü sayıda kromozomlardan bir takım bulunduran canlılara ne denir?

- a)Gametosit b)Mayoz c)Meyosit d)Haploit e)Diploit

III.4. Aşağıdaki bilgilerden hangisi yanlıştır?

- a)Şekil bakımından benzer, aynı gen lokus sıralanışına sahip olan kromozom çiftlerine eş veya homolog kromozomlar denir.
- b)Bir türün kendine özgü kromozom setinin mitoz bölünmenin metafaz safhasındaki görüntüsüne karyotip denir.
- c)Spermanın yumurtayı döllemesiyle ortaya çıkan döllenen yumurtaya zigot denir.
- d)Prokaryotik canlılarda DNA ve sarıldığı nükleozomlar, kromatinleri oluşturur.
- e)Prokaryotlarda ve virüslerde DNA tek bir molekül halindedir.

III.5. Bir organizmanın kendine özgü olan genetik bilgi setinin (DNA'nın) tamamına ne denir?

- a)Genom b)Genotip c)Gametosit
- d)Zigot e)Haploit canlı

III.6. Bir kromozom çiftini meydana getiren yavrulardan her birine ne denir?

- a)Kromatin b)Kromatid c)Nükleozom
- d)Histon e)Tetrad

III.7. Türe özgü kromozom setinin mitoz bölünmenin metafaz evresinde yer alan görüntüsüne ne ad verilir?

- a)Bivalent b)Tetrad c)Karyotip
- d)Sinaptonemal Kompleks e)Diyad

III.8. Diploit bir canlı türünde ebeveyn ile dölün aynı sayıda kromozoma sahip olması ne ile sağlanır?

- a)Mitoz bölünme b)Haploid canlı c)Haploid hücre

d)Mayoz bölünme

e)Diploit hücre

III.9. Canlılar arasındaki genetik farklılığın nedenleri arasında aşağıdakilerden hangisi sayılabilir?

a)Mitoz bölünme

b)Çevre faktörleri

c)Fenokopya

d)Mayoz bölünmenin II. evresi

e)Mayoz bölünmenin I. evresi

III.10. Mendel'in çalışmaları aynı lokustaki genetik elementlerin (allelere) gamet oluşumu sırasında birbirinden ayrılması esasına dayanmaktadır. Bu kurala ne ad verilir?

a) Segregasyon (açılma) kuralı

b)Resesiflik kuralı

c) Bağımsızlık kuralı

d)Sürekli değişim kuralı

e)Tam dominantlık kuralı

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.

BÖLÜM ÜÇ

MENDEL GENETİĞİ

III.1- Giriş

Önceki bölümde vurgulandığı gibi, genetik çalışmalarının merkezinde gen bulunur. Genetikçiler, genlerin generasyondan generasyona geçişi, yapısı, varyasyonları ve genlerin fenotipi belirlemedeki rolleri ile ilgilenmektedirler. Mendel genetiği yerine bazen Mendelizm deyimini de kullanılmaktadır. Mendelizm deyimiyile, bugün esas itibariyle, diploid organizmalarda kalitatif özellikleri kontrol eden genlerin ebeveynden döle geçişini ve döllerde bu özellikler bakımından görülen fenotip oranlarının genetik mekanizmalarını anlamaya yönelik çalışmalar kastedilmektedir.

Gen bir kelime olarak değil ama bir kavram olarak ortaya ilk defa Mendel tarafından 1865 yılında atılmıştır. Böylece gen, zihni bir kavram olarak doğmuş olmaktadır. Bu hipotetik varlığın fiziki yapısı, yani maddi bir varlık olarak gerçekliği, daha sonraları gösterilmiştir. Mendel'in kalıtım faktörleri dediği bu hipotetik varlığa gen ismi de, Mendel'den daha sonra, gerçi fiziki gerçekliğinin gösterilmesinden kırk yıl kadar önce, XX. yüzyılın hemen başlarında Johannsen tarafından verilmiştir.

Mendel bezelye varyeteleri ile yaptığı ilk denemelerde ele aldığı karakterlerden her birinin iki farklı haline sahip iki varyeteyi melezlemiş, böylece bu hallerin her birisinden sorumlu olan kalıtım faktörlerinin (genlerin) ebeveynden döle geçiş kurallarını belirlemiştir. Genetik ilminin, Mendel'in bu çalışmaları ile doğduğu kabul edilir. Bunun sebebi, Mendel'in çalışmasıyla, o güne kadar kabul edilen kalıtım anlayışının yanlış olduğunun ortaya çıkmış ve yerine yenisinin teklif edilmiş olmasıdır. O zamana kadar kabul edilen görüşe göre, yavruyu meydana getirmek üzere iki gamet birleştiği zaman, kalıtım materyali akışkan bir madde olarak birbirine karışıyor ve böylece yavru iki ebeveyne de benziyor; bu karışım daha sonraki nesillere geçerken de artık bir daha ayırmıyordu. Mendel sayesinde, Karışım Kalıtımı (Blending Inheritance) denilen bu anlayışın yanlışlığı ortaya konuldu ve ebeveynden yavruya geçen kalıtım faktörlerinin (genlerin) birbirine karışmayıp müstakil nesnelere olarak sonraki nesillere intikal ettiği anlaşıldı. Mendel'in bu başarısı, hiç şüphesiz fenotipi bir bütün olarak ele alan önceki çalışmaların aksine, önceki bölümde belirtildiği üzere, özellikleri önce teker teker, sonra ikişer ikişer, üçer üçer, ..., ele almayı düşünmesindedir.

Mendel'in çalışmalarıyla, genetik çalışmaların temel hedeflerinden birisi olan herhangi bir özellik bakımından fenotipi belirleyen genin varlığını tespit etmede bir yöntem de genetik ilminin doğuşuyla beraber doğmuş oluyordu. Gen bulmada halen de kullanılan bir yöntem olan döllerin fenotip oranlarına bakarak ebeveynden döle geçen farklı allellerin belirlenmesini ilk defa Mendel kullanmıştır. Yani Mendel bir gen bulan ilk insandır (Griffith ve ark, 2008). "Gen bulma" deyimini iyi anlamak gerekir. Bulunan gen, önceden olmayan bir gen değil, ama bir genin mutasyonla birbirinden farklılaşmış olan farklı allellerini bulmaktır. Esasen bu bölümde Mendel'in çalışmalarını ele almakla, bu gen bulma yöntemlerinden halen en çok kullanılanını da ele almış olacağız.

Mendelizm deyimini 1900 yılında üç bilim adamının (Amsterdam Üniversitesinden Hugo de Vries, Tübingen Üniversitesinden Carl Erich Correns, Viyana Toprak İlimleri Yüksek Okulundan Erich von Tschermak) art arda ve birbirlerinden habersiz olarak Mendel kurallarını yeniden ortaya koyan

yayınlarından sonra kullanılmaya başlamıştır. Deyimi ilk kullanan bilim adamı, İngiliz genetikçi Bateson'dur. Bateson Mendelizm deyimini, kalıtım faktörlerinin ebeveynden döle geçiş kurallarının universal olduğunu ve birden fazla gen tarafından kontrol edilen kantitatif özellikler de dâhil olmak üzere bütün özellikler bakımından varyasyonun bu kurallarla açıklanabileceğini, bu kurallarla açıklanamayan varyasyonların kalıtsal sayılamayacağını ifade etmek üzere kullanmıştır. Oysa bugün Mendelizm deyimini, erkekli dişili çoğalan diploid canlılarda (Mendelian Populasyonlarda) yapılan ve kalitatif karakterlerin kalıtımı ile ilgili çalışmaları kapsamaktadır.

Mendel kuralları ile açıklanamayan varyasyonlar da, Bateson'un iddia ettiğinin aksine kalıtsaldır. Ancak bunları kontrol eden genlerin sayısı o kadar çok ve çevrenin etkisi o kadar açıktır ki, böyle kantitatif özellikler bakımından varyasyonlar Mendel Kuralları ile açıklanamaz. Bununla birlikte ileriki bölümlerde etraflıca açıklanacağı gibi, bu özellikleri kontrol eden genlerin ebeveynden döle geçişi ve gametlere ayrılışı Mendel kurallarına uygun bir şekilde olmakta, fakat fenotip oranlarını bu genlere göre tasnif etmek mümkün olamamaktadır.

Buna karşılık kalitatif karakterlerin çoğunda fenotipik varyasyon sadece genotipin etkisiyle ortaya çıkar. Mendelizmin konusu işte bu varyasyondur. Yine ileriki bölümlerde ele alınacağı gibi, bazı kalitatif özelliklerin tek tek veya birlikte fenotipik varyasyonları, Mendel'in kuralları ile açıklanamaz. Bunlar için aslında, Mendel kurallarının biraz daha işlenmesi ile elde edilen başka kurallar vardır. Oysa kantitatif karakterlerin varyasyonu, böyle Mendel kurallarından uyarlanmış kurallarla da açıklanamaz, değişik metotlar gereklidir. Bugün artık Mendelizm deyimini, Mendel kuralları ile açıklansın açıklanmasın, sadece genotipin etkisiyle ortaya çıkan bütün fenotipik varyasyonları çalışma anlamında kullanılmaktadır.

III.2.- Kavramlar ve Semboller

Mendel'in denemelerini ve ortaya koyduğu kuralları bugünün terimleri ile açıklayabilmek için önce, bu terimleri ve genetikte kullanılan sembolleri açıklamaya gerek duyulmuştur.

Mendel; pazardan aldığı bezelye tohumları ile denemesini kurmuştur. Bu tohumlar farklı bezelye varyetelerine (çeşitlerine) aittir. **Varyete**, belirli morfolojik özellikler bakımından birbirine benzeyen, dölleri de kendileri gibi olan bitki topluluğu demektir. Hayvanlarda bunun karşılığı **ırktır**. **Irk**, **çesit**, **varyete**, **hat**, **safhat**, **klon**, **stok** gibi terimler ile belirtilen canlı toplulukları, taksonomik olarak veya yetiştiricilik bakımından az çok farklı olabilirler; ancak genetik bilimi bakımından bunların hepsi, varyete için yapılan tanıma uygun topluluklardır. Bu topluluklarda bireyler ve dölleri daima aynı fenotiptedir. Bir canlı topluluğunun üyelerinin generasyonlar boyunca daima aynı fenotipte olması, genetik dilinde **açılma (segregasyon) olmaması**, demektir. Aynı ebeveynden gelen döllerin (kardeşlerin) muhtelif fenotiplerde olması ise, anlaşılacağı gibi, **açılma olması** demektir. Açılma olmaması, her iki ebeveynin veya daha geniş anlamda ertesi generasyona döl vererek katkıda bulunan bütün bireylerin, aynı genotipte olmaları ve döllerine aynı genleri vermeleri ile açıklanır. Bireylerin ertesi generasyona katkıları, yavruyu meydana getirmek üzere birleşen eşey hücreleriyle olur. Eşey hücrelerine genetikte gamet denilir.

Bir bireyin bütün gametlerine aynı genleri vermesi **homozigotluk** olarak isimlendirilir. Bir topluluğun açılma göstermemesi için, buna göre, bütün bireyelerinin aynı genotipte homozigot olması

gerekmektedir. Homozigotluğu iyi tanımlayabilmek için, genetik materyalin hücre çekirdeğindeki organizasyonunu göz önünde bulundurmak gerekir. Genler, kromozomlar halinde paketlenmiş olan DNA molekülünün segmentleridir. Bu bir gen büyüklüğündeki DNA segmentlerinin kromozomda bulunduğu yerlere **lokus** adı verilir. Diploid canlılarda, her kromozomdan biri anneden, diğeri babadan gelmiş olmak üzere iki tane, dolayısı ile her lokustan iki tane vardır. Böyle bir canlı, bu iki lokusta bulunan DNA segmenti, yani gen aynı ise **homozigot**, farklı ise **heterozigot** adını alır. Aynı lokusta birbirine alternatif olarak yer alabilen genlere birbirinin **allel**'i denilir. Allel genler aynı özelliğin farklı hallerini determine ederler. Bu hallere, yani bir özelliğin farklı fenotiplerine de allel (daha eski ifadesiyle allelomorf) denilir.

Buraya kadar yapılan açıklamalardan, bir varyeteyi oluşturan bitkilerin homozigot genotipte oldukları anlaşılmış olmalıdır.

Bir yavru, ebeveyninin eşey hücrelerinin birleşmesiyle meydana gelir. Genetikte bu eşey hücrelerine **gamet** denildiği gibi bunların birleşmesi ile oluşan hücreye de **zigot** adı verilir. Zigot deyince, döllenmiş yumurta anlaşılırsa da, genetikte kelime aslında, iki eşey hücresinin birleşmesiyle ortaya çıkan diploid dönemi anlatır. Gamet kelimesi de, diploid canlının mayoz bölünme ile oluşan kromozom sayısı yarıya indirgenmiş eşey hücresini, yani haploid dönemi ifade etmektedir. O halde, **homozigot, belirli bir lokusta aynı geni taşıyan iki gametin birleşmesiyle ortaya çıkan zigot, heterozigot, böyle bir lokusta farklı genleri (allelere) taşıyan gametlerin birleşmesiyle oluşan zigot demektir**. Heterozigot bir bireyin vereceği gametlerin belirli bir ihtimalle, farklı allelleri taşıyacağını da böylece söylemiş oluyoruz. Homozigot bir birey de aynı allelleri taşıyan iki gametin birleşmesinden meydana gelmiş olduğu gibi, kendisinin meydana getireceği gametlerde de aynı alleller olur.

Bir genin birçok alleli bulunabilir. Bunların, yabani formdaki bir genin çeşitli şekillerde mutasyona uğramasıyla ortaya çıktığı kabul edilir. **Mutasyon** ilgili bölümde ayrıntılı olarak ele alınacaktır, ancak burada, **bir genin yapısının, farklı bir fenotip oluşmasını sağlayacak şekilde ve kalıcı olarak değişmesi** şeklinde tanımlamakla yetinilecektir. Bir genin yapısında fenotipik farklılık meydana getirmeyen kalıcı değişiklikler de olabilir, bunlara **sessiz veya sinonim mutasyon** denilmektedir (Griffith ve ark. 2008).

Heterozigot bir bireyin fenotipi, sahip olduğu iki allel genden birinin sağladığı fenotip ise, fenotipi görünen bu gene **dominant**, diğesine **resesif** denilir. Fenotipler de aynı şekilde isimlendirilir. Şayet heterozigotlar iki homozigotun ortasında üçüncü bir fenotip oluşturmuşsa bu duruma **entermediyerlik** denilmektedir. Bazen heterozigot birey iki homozigotun arasında fakat birine daha yakın bir fenotipte olur ki, buna da **eksik dominantlık** denilir. Heterozigotlarda bazen her iki genin etkisinin görünmesi de söz konusu olmaktadır ki, bu durum, orta fenotipten ayırt etmek üzere, **kodominantlık** olarak isimlendirilmektedir.

Genetikte genleri ve genotipleri göstermek için genellikle harfler kullanılmaktadır. Allel genler aynı harfle gösterilir. Ancak birini diğersinden ayırt etmek için, bazen biri küçük diğeri büyük harfle, bazen de harfin üzerine farklı işaretler konularak gösterilir: A ve a; R ve R'; I^A ve I^B gibi. Eğer büyük küçük harfler kullanılıyorsa genellikle dominant gen büyük, resesif küçük harfle belirtilir. Belirli bir genin varlığını ilk bulan araştırmacının kullandığı harf, o gen için sembol olur. Genellikle mutasyonla meydana gelmiş yeni hal için araştırmacı dilinde kullanılan kelimenin baş harfi veya bu kelimedeki iki, bazen üç harf tercih edilir. Mesela *Drosophila* genetiğinde, kanatta dikey damarların olmadığı (crossveinless) mutant hal için cv,

bunun normal alleli için $+^{cv}$ sembolü kullanılır. Fenotipler de birçok hallerde, genlerle aynı şekilde gösterilir. Meselâ, dikey damarsızlık fenotipi de, bu fenotipi determine eden gen de cv olarak belirtilir.

Diploid bir canlıda her lokustan iki tane olduğuna göre, tek bir lokus bakımından homozigot bir bireyin genotipi A/A (veya AA), $I^B I^B$, $+^{cv}/+^{cv}$, ... , olarak gösterilir. Tek lokusta heterozigot bir bireyin genotipi de A/a (veya Aa), $I^A I^B$, $+^{cv}/cv$, ... , şeklinde belirtilir. İki lokus bakımından da $AAbb$, $AaBB$, $A/a B/b$, $+^w/w +^{cv}/+^{cv}$, ... , gibi gösterimler geçerlidir.

III.3- Mendel Kuralları

III.3.1- Segregasyon (Açılma) Kuralı:

Mendel'in deneme materyali olan bezelye bitkisi, diploid, kendine döllen bir bitkidir. Bununla birlikte, sun'i melezleme denilen tekniklerle, bir bitkinin kendine döllenmesini engelleyip, başka bir bitkinin çiçek tozlarıyla döllenmesi sağlanabilir.

Mendel, bezelye varyeteleri ile yaptığı ilk denemelerde, ele aldığı yedi ayırıcı karakterden her birinin iki farklı haline sahip iki varyeteyi tespitle işe başlamıştır. Mesela ayırıcı karakter tohum şekli ise, bunun için seçilen iki varyeteden birinde tohumlar yuvarlak (ayırıcı karakterin birinci hali), diğerinde ise kırıktır (ayırıcı karakterin ikinci hali). Mendel seçtiği varyeteleri iki yıl kendilemeye terk etmiş; böylece tohumlarını ekeceği bitkilerin, üzerinde durduğu ayırıcı karakterlerin daima aynı halini gösteren dölleri verdiğinden (yani homozigot olduklarından, açılma göstermediklerinden) emin olmuştur. Üçüncü yıl bir varyeteye ait tohumlardan çıkan bitkileri kastre etmiş (kendine döllenmeye mani olmak üzere anterlerini kesmiş) ve ayırıcı karakterin öbür halini gösteren varyeteye ait bitkilerin çiçek tozları ile melezlemiştir. Mendel'in incelediği yedi ayırıcı karakterden ikisi (tohum şekli ve tohum rengi) tohuma ait olduklarından aynı yıl, diğer beşi (tohum kabuğu rengi, fasulye şekli, fasulye rengi, çiçek pozisyonu, bitki boyu) ise melez tohumların ekilmesiyle çıkan bitkilerde ertesi yıl müşahade edilmiştir. Mendel her melezlemeyi karşılıklı (resiprokal) olarak yapmıştır.

Yuvarlak tohumlu varyeteden bitkilerin çiçek tozları ile melezlenen kırıktır tohumlu varyeteden bitkilerin bağladığı tohumların tamamı yuvarlak olmuş, tersi melezlemeden de aynı sonuç alınmıştır. Melez tohumlar ekilip çıkan bitkiler kendilemeye terk edilince, hemen her bitki üzerinde yuvarlak tohumlar yanında kırıktır da görülmüştür. Mendel bunları ayırmış ve saymış, 7324 tohumdan 5474'ü yuvarlak, 1850'si kırıktır olarak belirlenmiştir. Yuvarlakların oranı $5474/7324= 0.7474$, kırıktırın oranı ise $1850/7324= 0.2526$ 'dır. Mendel bu oranların 0.75 ($3/4$) ve 0.25 ($1/4$)'ten farkının tesadüfi olduğunu ifade etmiş, yuvarlakların kırıktır oranı olan $2.96:1$ 'i de $3:1$ kabul etmiştir. İkinci generasyondaki bu sonuçların, diğer altı karakter için de genellenebileceği Tablo: III.1'in incelenmesinden görülebilir.

Mendel ertesi yıl ikinci generasyon tohumlarını da ekmiş, çıkan bitkileri yine kendilemeye terk etmiştir. Kırıktır tohumlardan çıkan bitkilerin hepsi kırıktır tohum bağlamıştır. $3/4$ oranındaki yuvarlak tohumlardan çıkan bitkilere gelince bunların $1/3$ 'ü yine tamamen yuvarlak; $2/3$ 'ü ise $3:1$ oranında yuvarlak ve kırıktır tohum bağlamıştır.

Böyle denemelerde iki varyetenin melez tohumlarına ve bunlardan çıkan bitkilere, birinci generasyon anlamında F_1 , bu bitkilerin bağladığı tohumlara ve bunlardan çıkan bitkilere de ikinci generasyon anlamında F_2 denilir.⁽¹⁾

Mendel F_2 generasyonundaki 3:1 açılma oranına bakarak, F_1 generasyonunda görünmeyen halin F_2 'de tekrar ortaya çıktığını görmüş ve F_1 'e iki varyeteden gelen kalıtım faktörlerinin (allel genlerin) birbirine karışmadıklarını, ertesi generasyonu yapacak gametler teşekkül ederken bu genlerin birbirinden ayrılarak farklı gametlere gittiklerini müşahade etmiş ve bütün bunları **segregasyon (açılma) kuralı** olarak aşağıdaki gibi ifade etmiştir:

Mendel'in Birinci Kuralı (veya Eşit Açılma Kuralı): Mayoz bölünme esnasında bir gen çiftinin üyeleri gametlere eşit olarak açılma gösterir.

Mendel'in deney sonuçlarına dayanarak yaptığı bu değerlendirme, bugünün bilgileriyle nazari olarak şöylece açıklanabilir:

Yuvarlak varyeteden bitkilerle kırışık bitkiler melezlenince bağlanan tohumlar hep yuvarlak olmuştur. Demek ki, yuvarlak oluş geni (A) kırışık oluş genine (a) dominanttır. Buna göre kırışık varyetenin genotipi aa, yuvarlak varyeteninki AA olarak gösterilirse bunların melezlerinin (F_1 'lerin) genotipini Aa ile göstermek gerekir. Bunların ekilmesinden çıkan bitkiler kendilenince bağlanan tohumlar arasında 3:1 oranında yuvarlak ve kırışık tohumlar vardı. Bu F_2 tohumlarını eken Mendel, kırışık tohumlardan çıkan bitkilerin hepsinin tamamen kırışık tohum bağladığını görmüştür. Demek ki bu bitkilerin verdiği bütün çiçek tozlarında ve yumurta hücrelerinde kırışıklık (a) geni vardır. Yuvarlak F_2 tohumlarından çıkan bitkilerin 1/3'ü tamamen yuvarlak tohum bağladığına göre bu bitkilerin de bütün gametlerinde yuvarlaklık (A) geni vardır. Geri kalan 2/3 oranındaki yuvarlak F_2 tohumlarından çıkan bitkilerin bağladığı tohumların 1/4'ü kırışık, 3/4'ü yuvarlak tohum bağladığına göre bu F_2 tohumları hem A hem de a geni taşıyorlardı.

F_1 'lerin ekilmesiyle çıkan bitki çiçek açtığı zaman mayoz bölünmeyle oluşan çiçek tozlarında tamamen tesadüfen ya A veya a geni olacaktır. Yumurta hücrelerinde de aynı durum söz konusudur. O halde tozlanan bir yumurta hücresinde A geni olma ihtimali 1/2, bunu tozlayan erkek gametin de A taşıma ihtimali 1/2'dir. Bu durumda bağlanan tohumun AA genotipli olma ihtimali $1/2 * 1/2 = 1/4$ 'tür ve bunlar yuvarlaktır. Aa genotipli bir tohum ise, A genini taşıyan bir yumurtanın a geni taşıyan bir çiçek tozu ile tozlanması ile meydana gelebileceği gibi, a genli bir yumurtanın A genli bir polen ile tozlanması ile de meydana gelebilir ki bunun ihtimali $1/2 * 1/2 + 1/2 * 1/2 = 2/4$ 'tür. Dolayısı ile yuvarlak fenotipli F_2 tohumlarının beklenen oranı, AA genotipliler ile Aa genotiplilerin beklenen oranlarının toplamına eşit olup bu da $1/4 + 2/4 = 3/4$ yapar. a genli bir polenin a genli bir gameti tozlama ihtimali de $1/2 * 1/2$ dir ki bu durumda bağlanan tohum kırışık (aa genotipli) olacaktır.

Görülüyor ki yuvarlak ve kırışık fenotipli F_2 tohumlarının beklenen oranları, Mendel'in açıkladığı gibi 3:1'dir.

Mendel bilerek ya da tesadüfen allellerin birinin diğerine dominant olduğu karakterler üzerinde çalışmıştır. Fakat Mendel kurallarının ortaya çıkmasında rol oynayan Von Tschermak'tan itibaren bunun

¹F harfi Latince Filial kelimesinin baş harfidir. Filial döl demektir.

her karakter için söz konusu olmadığı, bazı karakterlerde entermediyerlik veya eksik dominantlık olduğu görülmüştür. Böyle durumlarda homozigot, mesela, B/B genotipli bireylerle, heterozigot B/b genotipli bireylerin fenotipleri ayırt edilebilmekte, Mendel'ininki gibi denemelerde F₂'de üç fenotip, genotiplerle aynı oranlarda (1:2:1) müşahade edilmektedir.

Tablo: III.1- Mendel'in 7 Ayırıcı Karakter İçin Bulduğu Sonuçlar (Düzgüneş ve Ekingen 1983'ten alınmıştır):			
Ebeveyn Varyeteler	F ₁	F ₂ 'deki sayılar	F ₂ 'deki oranlar
1. Yuvarlak * Kırışık Tohum Şekli	Yuvarlak	5474 yuvarlak:1850 Kırışık	2.96:1
2. Sarı * Yeşil Tohum Rengi	Sarı	6022 Sarı:2001 yeşil	3.01:1
3. Mor * Beyaz Tohum Kabuğu Rengi	Mor	705 Mor:224 beyaz	3.15:1
4. Düzgün * Boğumlu Meyve Şekli	Düzgün	882 Düzgün:299 boğumlu	2.95:1
5. Yeşil * Sarı Meyve Rengi	Yeşil	428 yeşil:152 sarı	2.82:1
6. Axial * Terminal Çiçek Pozisyonu	Axial	651 axial:207 terminal	3.14:1
7. Sırk * Bodur Bitki Boyu	Sırk	787 Sırk:277 Bodur	2.84:1

III. 3. 2- Bağımsızlık Kuralı:

Mendel, daha önce de belirtildiği üzere, ayırıcı karakterleri tek tek çalıştığı gibi, ikişer ikişer, üçer üçer de çalışmıştı. Heterozigot bir bitkinin gametlerinin bir yarısı, gen çiftinin birini, diğer yarısı da öbürünü taşıdığına göre, iki gen çifti bakımından durum ne olacaktı? Mesela tohum şekli ile tohum rengini birlikte ele aldığında durum ne olacaktı?

Mendel, sarı ve yuvarlak tohumlu bir varyete ile yeşil ve kırışık tohumlu bir varyeteyi melezledi. F₁ tohumlarının hepsi, beklendiği gibi sarı ve yuvarlak oldu. F₂'de ise tohumlar dört ayrı fenotipte oldular. Bu fenotiplerden ikisi (sarı ve yuvarlak ile yeşil ve kırışık), ebeveyn varyetelerdeki fenotip, diğer ikisi ise (sarı ve kırışık ile yeşil ve yuvarlak), ebeveyn varyetelerde olmayan yeni kombinasyonlardı. Bu dört fenotipin F₂'deki oranları iki ayırıcı karakter bakımından açılma oranlarının birbirinden bağımsız olduğunu gösteriyordu:

Ebeveyn varyeteler: Sarı - Yuvarlak * Yeşil Kırışık

F₁ : Sarı - Yuvarlak

F₂ : Sarı - Yuvarlak 9/16
Sarı - Kırışık 3/16
Yeşil-Yuvarlak 3/16
Yeşil - Kırışık 1/16

Hatırlanacağı gibi F_2 'deki açılma oranları renk bakımından, 3/4 sarı, 1/4 yeşil, şekil bakımından 3/4 yuvarlak, 1/4 kırışık idi. İhtimal kurallarından bağımsızlık kuralına göre, bağımsız iki olayın birlikte olma ihtimali, ihtimallerin çarpımına eşittir ki, Mendel'in 9:3:3:1 oranı da iki karakterin bağımsız açıldığını gösteriyordu:

$$3/4 \text{ Sarı} * 3/4 \text{ Yuvarlak} = 9/16 \text{ Sarı-Yuvarlak}$$

$$3/4 \text{ Sarı} * 1/4 \text{ Kırışık} = 3/16 \text{ Sarı-Kırışık}$$

$$1/4 \text{ Yeşil} * 3/4 \text{ Yuvarlak} = 3/16 \text{ Yeşil-Yuvarlak}$$

$$1/4 \text{ Yeşil} * 1/4 \text{ Kırışık} = 1/16 \text{ Yeşil-Kırışık}$$

F_1 bitkisinin verdiği gametlerin yarısı yuvarlak, diğer yarısı ise kırışık oluş genini taşır. Renk bakımından da gametlerin yarısı sarı, yarısı yeşil olur. İki karakter bakımından gen çiftlerinin gametlere ayrılması birbirinden bağımsız olmalıdır ki, F_2 'de 9:3:3:1 oranı olsun. Yani 9:3:3:1 oranının olması için Sarı Yuvarlak diheterozigot (AaBb) bir bireyin, mesela sarı oluş geninin (A) gittiği gametine yuvarlak oluş geni (B) de, kırışık oluş geni (b) de tamamen şansa bağlı olarak gidebilmelidir. Bu durumda diheterozigot bir bitki eşit oranlarda dört çeşit gamet verebilir:

$$1/2 A * 1/2 B = 1/4 AB$$

$$1/2 A * 1/2 b = 1/4 Ab$$

$$1/2 a * 1/2 B = 1/4 aB$$

$$1/2 a * 1/2 b = 1/4 ab$$

Bir dişi gamet ve onu dölleyecek olan erkek gamet, bu dört gen kombinasyonundan tesadüfen birisine sahip olabilir. Böylece F_2 'de oluşacak 16 mümkün kombinasyon Tablo: III.2'de Punnett Karesi denilen şekilde verilmiştir. Bu 16 kombinasyonun genotipler ve fenotipler bakımından tasnifi ve oranları da tabloda Punnett Karesinin altında ayrı satırlar halinde verilmiştir.

Tablo: III.2- Punnett Karesi				
Erkek Gamet	Dişi Gamet			
	1/4 AB	1/4 Ab	1/4 aB	1/4 ab
1/4 AB	1/16 AABB	1/16 AABb	1/16 AaBB	1/16 AaBb
1/4 Ab	1/16 AABb	1/16 AAbb	1/16 AaBb	1/16 Aabb
1/4 aB	1/16 AaBB	1/16 AaBb	1/16 aaBB	1/16 aaBb
1/4 ab	1/16 AaBb	1/16 Aabb	1/16 aaBb	1/16 aabb
Genotipler	1/16 AABB 2/16 AABb 2/16 AaBB 4/16 AaBb	1/16 AAbb 2/16 Aabb	1/16 aaBB 2/16 aaBb	1/16 aabb
Fenotipler	9/16 A-B-	3/16 A-bb	3/16 aaB-	1/16 aabb

Mendel'in yaptığı çalışmaları ve bulduğu sonuçları ihtimal kuralları ile anlamış ve açıklamış olması bakımından burada temel ihtimal kurallarının hatırlatılması faydalı görülmüştür:

1. İhtimal Kavramının Tanımı: Bir A olayının ihtimali, A sonucunun çıkması mümkün olan denemelerin (gözlemlerin) toplam sayısında (bu sayı sonsuz olduğunda) A'nın frekansının (sayısının, yani kaç kere olduğunun) nispi miktarıdır:

$$A'nın\ ihtimali = (A'ların\ sayısı)/(A'yı\ müşahede\ etmek\ için\ yapılan\ denemelerin\ sayısı)$$

Mesela bir zar atıldığında 4(dört) gelme ihtimali, 1/6'dır. Çünkü zarı birçok kereler (mesela 600 defa) atsak, her yüzün ortalama olarak eşit sayıda (100'er defa) gelmesi beklenir. Bu beklenen, deneme sayısı sonsuz olduğunda gerçekleşir. O halde, A'nın ihtimalini P(A) ile gösterirsek, daha net olarak:

$$P(A) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left(\frac{n(A)}{N} \right)$$

Burada n(A), A ile sonuçlanan denemelerin sayısını, N toplam deneme sayısını göstermektedir. İhtimaller teorisinde bu ihtimal tanımı, "von Mises'in frekans tanımı" olarak bilinir (Kavuncu 1995).

2. Bağımsız Olayların İhtimali (Çarpım Kuralı): İki bağımsız olayın birlikte olma ihtimali, ihtimallerin çarpımına eşittir.

3. Toplama Kuralı: Ayrık iki olayın birinin veya öbürünün olma ihtimali, ihtimallerinin toplamına eşittir. Dikkat edilirse, Mendel'in misalinde (Tablo:III.2), Sarı-Yuvarlak fenotipini veren F₂ genotiplerinin oranları toplanarak 9/16 bulundu:

$$1/16+2/16+2/16+4/16=9/16$$

Çünkü F₂ tohumunun bu genotiplerin birinde veya öbüründe olması halinde fenotipi sarı-yuvarlak olacaktır ve bu dört genotip ayrık (bir arada görünmeyen) olaylardır; sarı-yuvarlak bir tohum bu dört genotipten ancak ve sadece birine sahip olabilir.

Mendel'in iki ayırıcı karakter bakımından bulunduğu bu sonuçları, şu ifade ile kurallaştırmak mümkündür:

Mendel'in İkinci Kuralı (Bağımsız Açılma Kuralı): Gamet oluşumu sırasında bir gen çifti bakımından açılma, diğer gen çiftleri bakımından açılmalardan bağımsızdır.

Genler, kromozomlar halinde paketlenmiş uzun DNA molekülünün parçalarıdır. Eğer iki ayırıcı karakteri determine eden genler aynı kromozom üzerinde ise (ki buna genetik dilinde bağlantı denir), o zaman bunlar gametlere bağımsız olarak gidemez. Bağlantı konusu daha sonra ele alınacaktır. Enteresandır ki, Mendel 7 ayırıcı karakter çalışmış, bunların 7'si de bir diğerinden bağımsız açılma göstermiştir. Öte yandan, sitogenetik çalışmalara göre bezelyede 7 kromozom olduğu, bağlantı (genetik) haritası çalışmalarına göre de, bezelyede birçok ayırıcı karakteri determine eden genlerin 7 bağlantı grubu oluşturduğu bilinmektedir. Önceleri Mendel'in çalıştığı bu yedi ayırıcı karakteri determine eden genlerin her birinin bir kromozomda (bir bağlantı grubunda) yer aldığı düşünülüyordu. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda bu genlerin üçünün bir kromozom, ikisinin bir kromozom üzerinde olduğu, ancak bağımsız açılma gösterecek kadar uzak lokuslarda buldukları, diğer ikisinin de ayrı ayrı kromozomlarda bulunduğu, anlaşılmıştır. Bazıları bunu tesadüfe bağlamak yerine, Mendel'in başka karakterleri de çalıştığı, ancak sadece bağımsızlık kuralına uyanları neşrettiği şeklinde yorumlamaktadır.

Mendel F_2 'de bulduğu bağımsız açılma sonuçlarını, kontrol melezlemesi denilen denemelerle de test etti. Genotipi anlaşılacak istenen bireylerin resesif fenotipli bireylerle melezlenmesine **kontrol melezlemesi** denilir. Kontrol melezlemesi bu kitabın ileride birçok bahsinde geçecek bir yöntem olduğu için şimdiden kavranmasında fayda vardır. Mendel AaBb genotipli dihibrid (diheterozigot) F_1 'leri, resesif fenotiplilerle (aabb genotipli bireylerle) melezledi. Genetik dilinde, F_1 'lerin buradaki gibi, bir ebeveynle melezlenmesine geri melezleme de denilmektedir.²

Mendel bu melezleme ile F_1 'lerin eşit frekanslarda dört çeşit gamet ($1/4 AB$, $1/4 Ab$, $1/4 aB$, $1/4 ab$) oluşturduğu hipotezini test etmiş olacaktı. Çünkü resesif ebeveyn, tek tip (ab) gamet verecek, böylece döllerin fenotipi, sadece diheterozigot bireyin verdiği gametin genotipine göre oluşacaktı. Buna göre Mendel, kontrol melezlemesinden eşit frekanslarda AaBb, Aabb, aaBb ve aabb genotipli (veya eş anlamlı olarak AB, Ab, aB ve ab fenotipli) bitkiler bekliyordu ki, bu beklentisini teyit eden sonuçlar elde etti.

Mendel kuralları, 1900'de birbirinden müstakil üç ayrı çalışmada atf yapıldıktan sonra³, birçok araştırmacı tarafından birçok ökaryotik organizmada test edildi ve mesela bağlantı gibi bazı ekleme ve düzeltmeler (ki bunlara ileride temas edilecektir) olmakla birlikte, üniversal olarak uygulanabilir oldukları ortaya çıktı. Yani, Mendel'in kuralları sadece bezelye için değil, bütün ökaryotik organizmalar için geçerlidir. Hayvanlarda ve bazı bitkilerde, bezelyedeki gibi kendine dölleme yoktur. Ancak bunlarda da, aynı genotipli bireyler melezlenerek, kendine döllemeden beklenen sonuçlar elde edilir. Mesela, iki safhattın melez F_1 'ler genetik olarak özdeşdir. F_1 öz kardeşlerinin birbiriyle melezlenmesinden elde edilecek F_2 'lerde beklenen oranlar, kendine döllemede elde edilecek F_2 'lerinki ile aynıdır.

III.3.3- Örnekler

Genetik çalışmaların başlıca uğraşı alanı, belirli fenotip veya genotiplerdeki bireylerin melezleme sonuçlarının önceden tahmini gibi veya belirli bir fenotipteki bir bireyin bilinmeyen genotipinin ebeveynlerinin ve/veya döllerinin fenotipine bakılarak tayini gibi problemlerdir. Genotipi bilinmek istenen bireye, insan genetiğinde propositus, bunun ebeveynlerini geriye doğru takip ederek problemi çözmeye de pedigri analizi denir. Bu tabirler, hayvan yetiştirmede de kullanılmaktadır.

Mendel Genetiğinde Tablo: III.2'deki gibi kare biçiminde tablolar (Punnett Karesi) açıklama için yapılır; problem çözerken gerekli uzun hesaplamalarda kullanışlı değildir. Bunun yerine, çarpma ve toplama ihtimal kurallarını uygulayan yollar daha kullanışlı, daha etkilidir. Burada bu yolların kavranmasını sağlayacak bazı örnekler verilecektir.

Örnek:1- AaBb * Aabb melezlemesinden elde edilecek döllerin hangi genotip ve fenotiplerde olabileceğini, bu fenotip ve genotiplerin beklenen nisbi frekanslarıyla birlikte yazınız.

Genetikte oran, frekans, nisbi miktar, nisbi frekans, ihtimal gibi bazı terimler eş anlamlı olarak kullanılırlar. İstatistik bilgisi olan öğrenciler, frekans deyimini ile mutlak sayının, nisbi frekans deyimini ile de

² Kontrol melezlemesi, her zaman bir geri melezleme olmayabilir. Her geri melezleme de kontrol melezlemesi olmayabilir. Meselâ diheterozigotları AABB genotipli hatla da geriye melezlemek mümkündür ki, bu bir kontrol melezlemesi olmaz.

³ Yayın sırasıyla: Hollanda'dan Hugo de Vries, Almanya'dan Carl Erich Correns ve Erich von Tschermak.

yüzde oranın ifade edildiğini bilirler. Oysa genetikte, gen frekansı, genotip frekansı gibi deyimler, genlerin ve genotiplerin nisbi frekanslarını ifade etmek için kullanılmaktadır.

A lokusunda döllerin 1/4'ü AA, 2/4'ü Aa, 1/4'ü de aa genotipinde, B lokusunda ise 1/2'si Bb, 1/2'si bb genotipinde olacaktır. Gen çiftleri birbirinden bağımsız açıldığına göre çarpma kuralını uygulayarak (mesela 1/4 AA genotipli döllerin 1/2'sinde Bb, 1/2'sinde bb olacak demektir) genotiplerin beklenen nisbi frekansları bulunur:

$$1/4 AA * 1/2 Bb = 1/8 AABb$$

$$1/4 AA * 1/2 bb = 1/8 AAbb$$

$$2/4 Aa * 1/2 Bb = 2/8 AaBb$$

$$2/4 Aa * 1/2 bb = 2/8 Aabb$$

$$1/4 aa * 1/2 Bb = 1/8 aaBb$$

$$1/4 aa * 1/2 bb = 1/8 aabb$$

Bu genotiplerden aynı fenotipi verecek olanların oranlarını toplayarak da, fenotip oranları bulunur:

$$1/8 AABb + 2/8 AaBb = 3/8 A-B-$$

$$1/8 AAbb + 2/8 Aabb = 3/8 A-bb$$

$$1/8 aaBb = 1/8 aaB-$$

$$1/8 aabb = 1/8 aabb$$

Örnek:2- AaBbDd * AaBbDd melezlemesinden A-B-dd fenotipli bir döl elde etme ihtimali nedir?

$$P\{A-\} = P\{AA \text{ veya } Aa\} = P\{AA\} + P\{Aa\} = 1/4 + 2/4 = 3/4$$

$$P\{B-\} = P\{BB \text{ veya } Bb\} = P\{BB\} + P\{Bb\} = 1/4 + 2/4 = 3/4$$

$$P\{dd\} = 1/4$$

$$P\{A-B-dd\} = P\{A-\} * P\{B-\} * P\{dd\} = (3/4) * (3/4) * (1/4) = 9/64.$$

Aynı melezlemeden AAbbDd genotipli bir döl elde etme ihtimali:

$$P\{AAbbDd\} = P\{AA\} * P\{bb\} * P\{Dd\} = (1/4) * (1/4) * (2/4) = 2/64.$$

Örnek:3- AaBbDd genotipli bir birey kontrol melezlemesine tabi tutuluyor. Hangi fenotipler hangi oranlarda elde edilsin beklenir?

Bu soru ile "AaBbDd genotipli bir bireyin vereceği gametlerin genotipleri ve oranları ne olur?" sorusu aynı kapıya çıkar. Çünkü kontrol melezlemesinde kullanılacak olan diğer ebeveyn (aabbdd) tek tip gamet (abd) verir ve bu gametteki genlerin, hepsi de resesif oldukları için, zigotun fenotipi üzerine etkisi

yoktur. Triheterozigot ebeveyn 8 çeşit gamet verecektir. Döllerin fenotipleri sadece triheterozigot ebeveynin vereceği bu gametlerdeki genler tarafından belirlenir:

$$AaBbDd * aabbdd$$

$$P(AaBbDd) = P(Aa)*P(Bb)*P(Dd) = (1/2)*(1/2)*(1/2) = 1/8$$

$$P(AaBbdd) = P(Aa)*P(Bb)*P(dd) = (1/2)*(1/2)*(1/2) = 1/8$$

$$P(AabbDd) = P(Aa)*P(bb)*P(Dd) = 1/8$$

$$P(Aabbdd) = P(Aa)*P(bb)*P(dd) = 1/8$$

$$P(aaBbDd) = P(aa)*P(Bb)*P(Dd) = 1/8$$

$$P(aaBbdd) = P(aa)*P(Bb)*P(dd) = 1/8$$

$$P(aabbDd) = P(aa)*P(bb)*P(Dd) = 1/8$$

$$P(aabbdd) = P(aa)*P(bb)*P(dd) = 1/8$$

Görüldüğü gibi, her fenotip bir genotipe karşılık gelmektedir. Bu, kontrol melezlemelerinin bir özelliğidir.

Örnek:4- Larvaları kabuksuz, pupaları sarı renkli bir ipekböceği varyetesi ile larvaları kabuklu, pupaları beyaz renkli bir diğer varyete melezleniyor. Kabuksuz (K) oluş kabuklu (k) oluşa, sarı renkli (B) oluş beyaz renkli (b) oluşa dominant olduğuna ve iki özellik bakımından bağımsız açılma kuralı geçerli olduğuna göre, F₂'de hangi fenotipler hangi oranlarda görülür?

Varyete denildiğine göre, ebeveynler homozigot demektir. F₁ böcekleri diheterozigot kabuksuz ve sarı olacaktır (KkBb). Bunların kendi aralarında çiftleştirilmelerinden elde edilecek F₂'lerde açılma oranları:

$$P(\text{kabuksuz, sarı}) = P(K-B-) = P(K-)*P(B-) = (3/4)*(3/4) = 9/16$$

$$P(\text{kabuksuz, beyaz}) = P(K-bb) = P(K-)*P(bb) = (3/4)*(1/4) = 3/16$$

$$P(\text{kabuklu, sarı}) = P(kkB-) = P(kk)*P(B-) = (1/4)*(3/4) = 3/16$$

$$P(\text{kabuklu, beyaz}) = P(kkbb) = P(kk)*P(bb) = (1/4)*(1/4) = 1/16$$

Örnek:5- Örnek:4'te bahsedilen melezlemeyi Japon ipekböceği genetikçisi Toyama yapmış ve aşağıdaki sayılarda F₂ döllerini bulmuştur (Düzgüneş ve Ekingen 1983):

Kabuksuz-sarı 6385, kabuksuz-beyaz 2147, kabuklu-sarı 2099, kabuklu-beyaz 691

Bulunan bu sayılar, Mendel'in bağımsız açılma kuralına göre beklenenlere uygun mudur?

Mendel'in bağımsız açılma kuralına göre toplam 11,322 F₂ dölünün (9/16)*11322=6369'u kabuksuz-sarı, (3/16)*11322=2123'ü kabuksuz-beyaz, 2123'ü kabuklu-sarı, (1/16)*11322=707'si kabuklu-beyaz olsun beklenir. Toyama'nın sonuçları da bu beklenenlere çok yakındır. Bulunan sonuçlarla

beklenenler arasındaki farkın tesadüfi olduğu hipotezi khi-kare (χ^2) istatistiği ile kontrol edilebilir. Nitekim burada da söz konusu khi-kare istatistiği 0.945 olarak hesaplanır ki, bunun 3 serbestlik dereceli khi-kare dağılımına ait bir değer olma ihtimali, aynı dağılıma %5 ihtimalle ait olan 7.815 değerinkinden çok daha fazladır. Yani bağımsız açılma hipotezine göre beklenen frekanslarla gerçek frekanslar arasındaki farkın tesadüfi olduğu hipotezi kabul edilir.

Örnek:6- Yukarıdaki örnekte elde edilen F_2 döllerinden larva iken kabuksuz ve pupa iken sarı renkli bir ipekböceğinin genotipini bilmek istiyorsunuz. Bunun için kabuklu-beyaz bir böcekle bunu çiftleştiriyorsunuz. Bu çiftleşmeden elde edilen yumurtalardan çıkan larva/pupalardan,

- Yarısı kabuklu-sarı, yarısı kabuksuz-sarı,
- Yarısı kabuksuz sarı, yarısı kabuksuz beyaz,
- Hepsi kabuksuz sarı
- Eşit oranlarda kabuksuz-sarı, kabuksuz-beyaz, kabuklu-sarı, kabuklu-beyaz

olduğuna göre söz konusu kabuksuz-sarı F_2 'nin genotipi nedir? Bu melezlemeye genetikte ne isim verilir?

Dominant fenotipli bir bireyin genotipini belirlemek üzere, resesif alleliyle bir melezleme yapılmış oluyor; buna kontrol melezlemesi denilir. Hatırlanacağı üzere kontrol melezlemesinde dölün fenotipi tamamen kontrol edilen ebeveynin verdiği gametle determine edilir; çünkü resesif ebeveyn, meselâ bu problemde kb şeklinde sembolize edebileceğimiz resesif alleller taşıyan tek tip gamet verir. Dolayısıyla dölün fenotipi, aynı zamanda genotipini gösterir.

a) Döllerin fenotipi yarı yarıya $kB-$ ve $K-B-$ olduğuna göre, bunlara uygun genotipler $kKbB$ ve $Kkbb$ 'dir; çünkü resesif ebeveyn bütün döllere kb gameti verecektir. Buna göre de kontrol edilen ebeveyn yarı yarıya KB ve kB gameti vermiş demektir ki, genotipi $KkBB$ olur.

b) a şıkkındaki mantıkla döllerin yarısı $Kkbb$, yarısı $kKbB$ genotipindedir. Yani kontrol edilen ebeveyn yarı yarıya KB ve kB gametleri vermiş olup genotipi $KKbB$ olmalıdır.

c) Döllerin hepsi kabuksuz sarı olduğuna göre genotipleri $Kkbb$ demektir. Bu durumda kontrol edilen ebeveyn sadece KB gameti vermiş olmalıdır; o halde genotipi $KKBB$ 'dir.

ç)Eşit oranlardaki dört fenotipe uygun döl genotipleri $Kkbb$, $Kkbb$, $kKbB$ ve $kkbb$ olup, bu genotipte döller için kontrol edilen ebeveyn KB , Kb , kB ve kb gametleri vermiş olmalıdır. Bunun için de genotipinin $Kkbb$ olması gerekir.

III.4- Yeni Kombinasyonlar

Birden fazla ayırıcı karakterle yapılan melezleme deneylerinde ikinci generasyonda, ebeveyn varyetelerde bulunmayan yeni fenotip kombinasyonları meydana gelmektedir. Meselâ sarı-yuvarlak bezelye varyetesi ile yeşil-kırışik varyetenin melezlenmesinden elde edilen F_2 bezelyeleri arasında sarı-kırışik ve yeşil-yuvarlak olanlar yeni kombinasyonlardır. İpekböceği örneğinde de kabuksuz-sarı hat ile

kabuklu-beyaz hattın F_2 döllerinde arasında kabuksuz-beyaz ve kabuklu-sarı olanlar yine yeni kombinasyonlardır.

Mendel'in çalışmalarında ele alınanın aksine, melezlenen varyetelerin biri ayırıcı karakterlerin hepsi bakımından dominant, diğeri de hepsi bakımından resesif olmak zorunda değildir. Meselâ sarı-kırıksık bir varyete ile yeşil-yuvarlak bir varyetenin melezlenmesi de mümkündür. Bu durumda yeni kombinasyonlar sarı-yuvarlak ve yeşil-kırıksık bezelyeler olacaktır.

Yeni kombinasyonlar bitki ve hayvan yetiştiriciliğinde önemlidir. Bir ayırıcı karakterin bir hali ile diğeri bir ayırıcı karakterin bir halinin bir arada bulunmasını, yetiştirici, estetik olarak, hastalıklara dayanıklılık, yüksek verim vs. için arzu edebilir. Böyle kombinasyonlar elde mevcut materyal arasında yoksa o zaman yeni kombinasyonlardan yararlanılır. Böyle bir safhat elde edebilmek için meselâ F_2 'deki istenen yeni kombinasyonlardan homozigot olanları seçmek gerekir. Meselâ kabuksuz-beyaz bir ipekböceği varyetesi elde etmek için kabuksuz-sarı varyete ile kabuklu-beyaz bir varyetenin F_2 döllerinden kabuksuz-beyazlar kullanılır. $3/16$ oranındaki bu kabuksuz-beyazların üçte ikisi heterozigot (Kkbb), üçte biri homozigottur (KKbb). Bunların homozigot olanları kontrol melezlemesi ile belirlenebilir. Üç veya daha fazla ayırıcı karakter için böyle rekombinant hatlar elde etmek tabiatıyla daha zordur. Çünkü F_2 'de iki ayırıcı karakter için istenen fenotipteki bireylerden homozigot olanların oranı $1/16$, üç ayırıcı karakter için $1/64$, dört ayırıcı karakter için $1/256$ şeklinde gen çifti sayısı arttıkça geometrik olarak azalacaktır. Bunları belirlemek için de resesif ebeveynle uzun generasyonlar geriye melezleme (kontrol melezlemesi) veya bazı bitkilerde kendileme yapmak gerekecektir. Çünkü üç karakter için açılma göstermeyen bir bireyin homozigot olmaması, küçük sayılmayacak bir ihtimalle, mümkündür.

Örnek: AABbDd*aabbDD melezlemesinden AAbbDD yeni kombinasyonu elde etmek istediğimizi düşünelim. Yetiştirici veya ıslahçı fenotiplere bakacaktır:

F_1 : AaBbDd

F_2 : A-B-D- A-B-dd A-bbD- A-bbdd aaB-D- aaB-dd aabbD- aabddd

F_2 'de istenen A-bbD- fenotipli bireyler $9/64$ oranında elde edilecektir ki bunların ancak $1/64$ 'ü istenen AAbbDD genotipinde homozigottur. F_2 'de A-bbD- fenotipli bireyler kendilenebilirse, açılma göstermeyenler yeni kombinasyon olarak saklanır. Ancak burada her bireyin çok fazla sayıda döl vermesi mümkün olmadığından açılma göstermeyen bir bireyin homozigot olmaması mümkündür. Meselâ buğdayda bir bitkiden 100-150 dane almak mümkündür. Bunlardan çıkan bitkilerin tamamı A-bbD- fenotipinde olsa bile genotipin AAbbDD olmaması mümkündür. Bu bakımdan daha sonraki generasyonlarda seçilen bitkilerin döllerinde açılma gösterebilir. Açılma göstermeyenleri devamlı seçmek gerekir ki bunun bitki ve hayvan yetiştiriciliğinde adı sun'i seleksiyondur.

III.5- Çalışma Problemleri

II.1. Heterozigot genotip kavramı için aşağıdaki seçeneklerden hangisi yanlıştır?

- İki farklı varyete melezlendiğinde meydana gelen döllerin tamamı heterozigot genotipte olur.
- Farklı tiplerde gametler meydana getiren bireyler heterozigot genotiptedirler.
- Farklı allel genlere sahip olan bireyler heterozigot genotiptedirler.
- Farklı fenotiplere sahip olan bireyler daima heterozigot genotiptedirler.

e) Tek lokus bakımından heterozigot bireyler kendilenirse 3:1 fenotipik açılma oranı gösterebilirler.

II.2. Bir çiçekteki çiçek rengi tek lokusta bir çift gen tarafından belirlenmekte olup mor olmayı belirleyen gen, beyaz olmayı belirleyen gene dominanttır. Mor renkli bir çiçeğin heterozigot genotipli olduğuna hangi seçenek ile karar verirsiniz?

- a) Kendilendiğinde hep mor fenotipe döller meydana getirmesinden
b) Kontrol melezlemesi yapıldığında tüm döllerin mor fenotipte olmasından
c) Kontrol melezlemesi yapıldığında mor ve beyaz fenotiplerde döllerin elde edilmesinden
d) Kontrol melezlemesi yapıldığında tüm döllerin beyaz fenotipte olmasından
e) Kendilendiğinde hep beyaz fenotipe döller meydana getirmesinden

II.3. “A” geni alleli olan “a” genine dominant ise Aa x aa melezlenmesi sonucunda nasıl bir fenotipik açılma meydana gelir?

- a) 1:1 b) 1:2:1 c) 3:1 d) 9:3:3:1 e) 1:1:1:1

II.4. Sarı-düz fenotipli ve her iki özellik bakımından da heterozigot genotipli bir bezelye kendilendiğinde nasıl bir fenotipik açılma meydana gelsin beklenir?

- a) 1:2:1 b) 3:1 c) 1:1:1:1 d) 9:3:3:1 e) 9:3:4

II.5. Bezelyelerde düz-yeşil bir varyete ile kırışık-sarı bir varyete melezlenmiştir. Elde edilen F₁ dölleri kontrol melezlemesine tabi tutulmuştur. 160 adet F₂ dölünden ne kadarının düz-sarı fenotipte olması beklenir?(Sarı olmak yeşil olmaya, düz olmak kırışık olmaya dominanttır.)

- a) 90 b) 40 c) 30 d) 10 e) 60

II.6. Aşağıdakilerden hangisi AABbDdeeFFGg genotipli bir birey tarafından meydana getirilebilecek bir gamet değildir?

- a) ABdeFG b) AbdeFg c) AbDefG d) AbdeFG e) ABDeFG

II.7. Aşağıda verilen genotiplerden hangisi/hangileri 2 tip gamet meydana getirir?

- I-AABB** **II-AaBbCC** **III-Ab//Ab** **IV-Aa** **V-AB//AB**
a) I-V b) Yalnız II c) III-IV d) Yalnız IV e) II-III

II.8. AAbbCCddEE x aaBBccDDee genotiplerine sahip canlıların melezlenmesinden elde edilecek F₁ döllerinin kendilenmesi sonucu AaBbCCddE- genotipine sahip bireylerin oranının ne olması beklenir?

- a) 3/128 b) 3/256 c) 1/128 d) 9/512 e) 9/256

II.9. AABBDDEE x aaBBDDDee şeklindeki bir melezlemeden elde edilecek F₁ döllerinin kaç tip gamet meydana getirmesi beklenir?

- a) 16 tip b) 8 tip c) 4 tip d) 2 tip e) tek tip

II.10. A alleli melanin (normal oluş) yapımında kullanılan bir enzimin sentezinden sorumludur. Bu genin alleli olan a geni ise bu enzimin sentezini engellemekte ve bu allel bakımından homozigot genotipli bireyler albino fenotipte olmaktadır. Normal fenotipe sahip bireylerin genotiplerinin ne olması beklenir? Bu bireylerin albino oluşu sağlayan gene sahip olup olmadıklarını tespit etmek için nasıl bir yol izlemek gerekir?

- a) Normal bireylerin tamamı Aa genotipindedir; geriye melezleme yapmak gerekir.
- b) Normal bireylerin tamamı Aa genotipindedir; kontrol melezlemesi yapmak gerekir.
- c) Normal bireyler aa genotipindedirler; kontrol melezlemesi yapmak gerekir.
- d) Normal bireyler AA ya da Aa genotipinde olabilirler; normal fenotipli safhatla geriye melezleme yapmak gerekir.
- e) Normal bireyler AA ya da Aa genotipinde olabilirler; kontrol melezlemesi yapmak gerekir

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.

BÖLÜM DÖRT

BAĞLANTI (Linkage)

IV.1- Giriş

Genlerin kromozomlar üzerinde bulunduğu hipotezi, 20.yüzyılın başlarında ortaya atılmıştır. Daha 1903'te Sutton isimli araştırmacı, meyoz bölünme esnasında kromozom davranışları ile Mendel kuralları arasında ilişkiler kurmaya çalışıyordu. Sutton, eğer genler kromozomlar üzerinde ise, bir genin bir kromozomun tamamından meydana gelmiş olamayacağını, organizmaların sahip oldukları genlerin sayısının sahip oldukları kromozomların sayısından daha fazla olması lazım geldiğini ifade ediyordu. Böylece her kromozom üzerinde birçok gen bulunduğu, bu genler bakımından açılmanın da, ayrı kromozomdaki genler gibi birbirinden bağımsız olamayacağı daha o zaman ortaya atılmış oluyordu. Bu şekilde aynı kromozom üzerinde bulunan genlere bugün **bağlı genler** denilmektedir.

Sutton'dan hemen sonra böyle bağlı genlerin varlığı deneysel olarak da gösterildi. 1905'te Bateson, Saunders ve Punnett isimli araştırmacılar, iki fasulye safhatının melezlenmesine ait bir çalışmanın sonuçlarını neşrettiler. 1917'de Punnett tarafından daha tafsilatlı bir şekilde neşredilen bu çalışmada çiçekleri menekşe renkli ve uzun polenli bir safhatla, çiçekleri kırmızı renkli ve yuvarlak polenli bir safhat melezlendi. F₁'lerin hepsi menekşe renkli-uzun polenli çiçeğe sahipti. F₂'de ise Mendel'in bağımsız açılma kuralına göre olması gereken 9:3:3:1 açılma oranlarından tesadüfe atfedilemeyecek kadar farklı oranlar çıkmıştı (Tablo: IV.1).

Tablo: IV.1- Çiçekleri mor, uzun polenli fasulye saf hattıyla çiçekleri kırmızı, yuvarlak polenli saf hattın F₂ fenotipleri (Griffith ve ark. 2000, sh.142, Tablo:5.1'den Türkçeleştirilerek alınmıştır).

Fenotip	Gözlenen (G)	Beklenen (B)
Menekşe Uzun (M/-, Y/-)	4831	3911
Menekşe Yuvarlak (M/-, y/y)	390	1303
Kırmızı Uzun (m/m, Y/-)	393	1303
Kırmızı Yuvarlak (m/m, y/y)	1338	435
Toplam	6952	6952

χ^2 uyum testi ile Mendel'in bağımsızlık kuralına göre olması beklenen ve gözlenen frekanslar arasındaki farkın tesadüften ileri gelme ihtimali şöyle hesaplanır:

$$\chi^2 = \sum \frac{(G - B)^2}{B} = \frac{(4831 - 3911)^2}{3911} + \dots + \frac{(1338 - 435)^2}{435} = 3366.18$$

Bu değerden daha büyük olan değerlerin oluş ihtimali, s.d. 3 olan χ^2 dağılımında 0 sayılacak kadar küçüktür. Dolayısıyla gözlenen frekanslarla, Mendel'in bağımsızlık kuralına göre beklenen (yani 9:3:3:1 açılım oranlarına uygun) frekanslar arasındaki farkın tesadüften ileri gelme ihtimali 0 sayılacak kadar küçüktür. Oysa aynı hipotez kontrolünü Mendel'in bezelyelerde yaptığı dihibrit çalışmalardan bulduğu sonuçlar için uygulaysaydık χ^2 değeri çok küçük çıkacaktı. Meselâ bezelye daneleri sarı ve yuvarlak olan bir varyete ile yeşil ve kırışık olan bir varyetenin melezlenmesinden elde edilen F₂ danelerinin sayımlarına ilişkin gözlem sonuçları ve Mendel'in bağımsızlık kuralına göre olması beklenen frekanslar Tablo: IV.2'deki gibi olsun. Hesaplanan χ^2 değeri

$$\chi^2 = \sum \frac{(G - B)^2}{B} = \frac{(4492 - 4518)^2}{4518} + \dots + \frac{(525 - 502)^2}{502} = 1.414$$

olup bunun s.d. 3 olan χ^2 dağılımında oluş ihtimali %5'ten çok büyüktür. Yani Mendel'in bağımsızlık kuralı bu örnekte geçerlidir.

Tablo: IV.2- Bezelye daneleri sarı yuvarlak bir varyete ile yeşil kırışık bir varyetenin melezlenmesinden elde edilen F₂ danelerinin gözlenen ve beklenen frekansları

Fenotip	Gözlenen	Beklenen
Sarı Yuvarlak (A/-,B/-)	4492	4518
Sarı Kırışık (A/-, b/b)	1520	1506
Yeşil Yuvarlak (a/a, B/-)	1495	1506
Yeşil Kırışık (a/a, b/b)	525	502
Toplam	8032	8032

Eğer Punnett ve Bateson'un fasulyelerinde (Tablo: IV.1) söz konusu iki lokus tam bağlı olsa idi F₂'de sadece ebeveyn kombinasyonlar, yani menekşe renkli-uzun polenli ve kırmızı renkli-yuvarlak polenli çiçekler görülmesi gerekirdi. Oysa menekşe-yuvarlak ve kırmızı-uzun şeklinde yeni kombinasyonlar (rekombinasyonlar) da ortaya çıkmış, ancak bunların nisbi miktarı bağımsızlık kuralına göre olması beklenen 3/16 ve 3/16'dan çok daha az olmuştu. Bu hal daha sonraları **kısmi** (veya eksik) **bağlılık** olarak ifade edildi.

Bateson ve Punnett, F₁'lerin Mendel kurallarına göre beklenenden daha fazla M.Y ve m.y gametleri ürettiğini düşündüler. Bu gametler ebeveyn safhatlardaki gamet tipleri idi. Araştırmacılar, dominant alleller M ve Y arasında ve resesif alleller m ve y arasında fiziki bir eşlenme olduğunu ve bunun F₁'deki bağımsız açılmayı engellediğini varsaydılar.

Bu arada Morgan tarafından *Drosophila melanogaster*'de yapılan çalışmalar, konuya açıklık getirdi. Morgan kendi çalışmaları ile salamanderlerde Jannsens tarafından 1909 yılında yapılan çalışmaları birlikte değerlendirerek, rekombinantları, meiosis esnasında homolog kromozomlar

arasında parça değiş tokuşu (crossing-over) ile izah etti. Buna göre, meydana gelen yeni kombinasyonların nisbeti, iki lokus arasında parça değiş tokuşu ile meydana gelen meiosis ürünlerinin, yani rekombinant gametlerin nisbeti demektir. Bu nisbet kontrol melezlemesi ile bulunabilir. Tablo: IV.3'ten yeni kombinasyonların nisbi miktarı f_2+f_3 bulunur. Bu nisbet A ve B lokusları arasındaki parça değiş tokuşu (crossing-over) nisbeti olarak tanımlanır. Crossing-over ile meydana gelen ürünler simetrik olacağından $f_2 \cong f_3$ ve $f_1 \cong f_4$.

Farklı lokus çiftleri için yeni kombinasyonların nisbeti farklı çıkıyordu. Bunun üzerine Morgan ve öğrencisi Sturtevant (1911), bu farklılığın lokusların birbirine fiziki uzaklığı ile ilgili olabileceğini düşündüler. Buna göre f_2+f_3 genetik bir haritada iki lokus arasındaki fiziki uzaklığın nisbi bir ifadesi olarak kabul edilebilir. Morgan, *Drosophila melanogaster* ile yaptığı genetik çalışmalardan ötürü 1933 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür.

Tablo: IV.3- *Drosophila*'da göz rengiyle kanat şekli bakımından F_1 'lerde kontrol melezlemesi sonuçları

Fenotip	Frekans (f_i) (Gözlenen)	Bağımsızlık Kuralına göre Beklenen	Kombinasyon
1- Mor Göz, Uzun Kanat(A-B-)	1339	709,75	Ebeveyn
2- Mor Göz, Küt Kanat (A-bb)	151	709,75	Yeni
3- Kırmızı Göz, Uzun Kanat (aaB-)	156	709,75	Yeni
4- Kırmızı Göz, Küt Kanat (aabb)	1195	709,75	Ebeveyn
Toplam	2839	2839	

Gerçekten birbirinden belirli bir uzaklıkta iki lokus düşünelim. Meyoz esnasında eşleşmiş durumdaki homolog kromozomlar arasında rastgele birçok crossing-over olabilir. Bazı meiotik bölünmelerde, söz konusu iki lokus arasında da crossing-over olabilir ki bu durumda meydana gelen gametler rekombinanttır. C.O. bu iki lokus arasında olma ihtimali, bu lokusların uzaklığına bağlıdır. Buna göre de, bu iki lokus arasındaki rekombinantların oranı (r), bu iki lokusun uzaklığı için bir ölçü olarak kullanılabilir. Her yüz meyoz ürününden birinin rekombinant olduğu uzaklığa bir **harita birimi** (HB) denilmektedir. Yani %1'lik bir rekombinasyon frekansı 1 HB olarak tanımlanır. Morgan'ın anısına saygı olarak HB yerine **centimorgan** da denilmektedir. Yukarıdaki örnek için,

$$r = (151+156)/2839 = 0.108$$

bulunur ki, buna göre göz rengiyle kanat şeklini determine eden genlerin bulunduğu lokuslar arasındaki uzaklık 10.8 HB kadardır.

Görülüyor ki bu tanım, meiosis esnasında parça değişiminin iki homolog kromozom arasında olduğu varsayımına dayanmaktadır. Oysa daha sonra görüleceği gibi, meyoz esnasında kiasma kardeş olmayan kromatidler arasında oluşur ve her parça değişimi için, dört meiosis ürününün hepsi değil, ortalama olarak ikisi rekombinanttır. Ancak biz şimdilik Morgan'ın çalışmaları ile başlayan klâsik dönemdeki bakışı ele alacağız.

Diheterozigotlarda iki dominant genin birlikte olduğu (AB/ab şeklinde) bağlantı haline **coupling fazında** (ya da cis biçiminde, bitişik, dominant alleller bir arada, resesif alleller bir arada anlamında) **bağlantı** adı verilir. Bunların birbirinden ayrıldığı (Ab/aB şeklinde) bağlantı haline ise **repulsion fazında** (ya da trans biçiminde, ayırık, dominantlar ve resesifler birbirinden ayrılmış, zıtlar bir araya gelmiş anlamında) **bağlantı** (Ab/aB) denilir.

Misal: IV.1- Sturtevant, F₂'deki bazı diheterozigotların repulsion fazında bağlı (Ab/aB) olduklarını belirledi. Bunları kırmızı gözlü küt bireylerle kontrol melezlemesine tabi tuttuğunda aşağıdaki sonuçları buldu:

Mor Uzun (A-B-)	137
Mor Küt (A-bb)	993
Kırmızı Uzun (aaB-)	1017
Kırmızı Küt (aabb)	128
<hr/>	
Toplam	2275

Bu sonuçlara göre rekombinasyon oranı

$$r = (137+128)/2275 = 0.116$$

bulunur. Demek ki, göz rengiyle kanat şeklini determine eden genlerin bulunduğu lokuslar arasındaki uzaklık 11.6 HB'dir. Tablo: IV.3'deki sonuçlar ile farklılık tesadüfe atfedilir. İki lokus arasındaki uzaklık için daha duyarlı bir tahmin bu iki sonucun ortalamasıdır: $(10.8+11.6)/2=11.20$ HB

Misal: IV.2- Uzun meyveli, basit çiçekli bir domates varyetesi ile yuvarlak meyveli, bileşik çiçekli bir domates varyetesi melezlenmiştir. F₁'ler yuvarlak meyveli ve basit çiçekli olmuştur. Bunların kontrol melezlemesine tabi tutulmasından elde edilen bitkilerin fenotip dağılımı aşağıdaki gibidir:

Yuvarlak basit: 23, Uzun basit:83, Yuvarlak bileşik: 85, Uzun bileşik: 19, Toplam: 210

F₁'lerin fenotipine göre, yuvarlak meyveli oluş uzun oluşa, basit çiçekli oluş da bileşik çiçekli oluşa dominanttır. Buna göre birinci ebeveyn varyetenin genotipi aa.BB, ikincinininki ise AA.bb şeklinde gösterilebilir. (İki lokus arasındaki nokta bağlı olup olmadığını bilmediğimiz anlamına gelir.) Kontrol melezlemesinin sonucunda elde edilen döllerin fenotipik oranları

Mendel'in bağımsız açılma kuralına göre beklenen 1:1:1:1 oranlarından tesadüfe atfedilemeyecek kadar farklıdır. Bu durumda ilgili genler bağlıdır. Ebeveyn varyetelerin genotipleri sırasıyla aB/aB ve Ab/Ab şeklinde olmalıdır. F₁'in genotipi de buna göre aB/Ab olarak gösterilir. Yeni kombinasyonların oranı:

$$(23+19)/210= 0.20$$

bulunur. Demek ki, yavruların %20'si iki lokus arasında parça değiş tokuşu sonucunda meydana gelmiştir. Aralarındaki mesafe 20 HB kadardır. Ebeveyn kombinasyonların oranına **bağlantı derecesi** denir. Çünkü genler, ebeveyndeki kombinasyonlar olarak gametlere ayrılmıştır. Bu gametler parça değiş tokuşu olmaksızın meydana gelen gametlerdir. Burada bağlantı derecesi: $(83+85)/210= 0.80$ olarak hesaplanır.

Misal: IV.3- Tavuklarda dik tüylü oluş normal tüylü oluşa, beyaz oluş da renkli oluşa dominanttır. Tüyleri dik ve beyaz bir ırkın tavukları, normal ve renkli tüylü ırktan bir horozla çiftleştiriliyor. Elde edilen F₁ tavukları kontrol çiftleştirmesine tabi tutuluyor. Tüy şekli ile rengi lokusları bağlı olup aralarında 18 harita birimi uzaklık olduğuna göre çıkacak civcivlerin fenotipleri ve oranları ne olur?

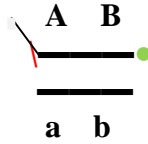
Verilen bilgilere göre çiftleştirmeleri şematik olarak AB/AB * ab/ab şeklinde gösterebiliriz. F₁'ler AB/ab genotipinde olacaktır. Bunlar kontrol melezlemesine tabi tutulduğunda çıkacak döllerin %18'i yeni kombinasyon olacaktır. Çünkü iki lokus arasındaki mesafe 18 harita birimi olarak verilmiştir. Bunlar da %9 normal ve beyaz tüylü (aB/ab), %9 dik ve renkli tüylü (Ab/ab) olacak demektir. Ebeveyn kombinasyonların oranı, yani bağlantı derecesi ise, $1-0.18=0.82$ olduğundan %41 dik ve beyaz tüylü (AB/ab), %41 normal ve renkli tüylü (ab/ab) civcivler beklenir.

Buraya kadar verilen bilgiler özetlenecek olursa bağlı genler için kullanılan semboller ve bunları kullanırken dikkat edilecek hususlar şöyle özetlenebilir:

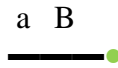
1. Diploid bir bireyin aynı kromozomunun homologları üzerindeki bir gen çiftinin allelleri, aralarına herhangi bir işaret konulmaksızın peş peşe yazılır (AA, Aa veya aa gibi).
2. İki gen çifti için / şeklinde veya yatay bir veya iki kesir işareti homologları ayırmak için kullanılır: AB/ab, Ab//aB, $\frac{AB}{ab}$ veya $\frac{Ab}{aB}$ gibi.
3. Bağlantı durumunda her bir homolog üzerindeki alleller aynı sırada yazılmalıdır; alleller karşı karşıya olmalıdır. Meselâ bitişik fazda bağlı bir diheterozigot bir genotipte bir homologda sıra AB ise diğerinde de ab olmalıdır: AB/ab.
4. Ayrı kromozomlarda veya aynı kromozomda birbirinden uzakta olduğu, yani bağlı olmadığı bilinen diheterozigot bir birey AaBb veya B/b;D/d (veya B/b D/d) şeklinde gösterilebilir.
5. Bağlı olup olmadığını bilmediğimiz diheterozigotları AaDd şeklinde bağlı değilmiş gibi de yazabiliriz. Daha iyisi A/a.D/d şeklinde araya bir nokta koymak olabilir. Kromozomları göstermek üzere çizdiğimiz çizgiyi kaldırarak da Aa.Dd şeklinde bir gösterim bağlı olup olmadığını bilmediğimiz anlamında kullanılabilir. Gametler için A.D ve a.d gibi gösterimler de geçerlidir.

IV.2- Parça Değiş Tokuşu Kromatidler Arasında Ve Tetrads Döneminde Olur

Rekombinantların homolog kromozomlar arasında parça değiş tokuşu ile meydana geldiği fikri, Morgan'ın bir hipoteziydi. Bu hipotezin doğruluğu, Creighton ve McClintock tarafından 1931'de yapılan bir mikroskop çalışmasıyla ortaya çıktı. Mısır bitkisinde birisi tohum rengini, diğeri endosperm kompozisyonunu determine eden iki genin 9 numaralı kromozom üzerinde yerleştiği biliniyordu. Tohum rengi renkli (A) veya renksiz (a), endosperm kompozisyonu balmumu (B) veya nişastamsı (b) olabiliyordu. Cis formunda bağlı (AB/ab) dihibrit bir bitkinin 9 numaralı kromozomunun A ve B allellerini taşıyan homologunda B geni tarafında boyanan yumru biçimli küt bir element, A tarafında da uzunca bir kromozom parçası vardı (Griffith ve ark. 2000'den uyarlanmıştır):



Bu bitkinin bir kontrol melezlemesinden elde edilen döllerinde araştırmacılar rekombinantlarla ebeveyn genotipleri mukayese etti. Bulgulara göre bütün rekombinantlar, rekombinant yapıya göre, aşağıdaki kromozomlardan birini veya diğeri taşıyordu. Tohumları renksiz ve endosperm kompozisyonu balmumu şeklinde olanlar aşağıdaki şekildeydi:



Buna karşılık tohumları renkli ve endospermi nişastamsı olanların kromozom görüntüsü aşağıdaki gibiydi:



Buna göre, rekombinantların görünmesine genetik delille parça değiş tokuşuna kromozomal delil arasında kesin bir korelasyon ortaya çıkıyordu. Neticede kiasma (İngilizcesi chiasmata), değişim yeri olarak görüldü gerçi bunu kanıtlayan kesin test ancak 1978'de yapılabildi (Griffith ve ark. 2000).

Parça değiş tokuşu moleküler olarak DNA'nın kırılıp tekrar yapışmasından kaynaklanır. İki ebeveyn kromozom aynı noktadan kırılır ve her parça yeniden fakat diğerkromozomun komşu parçasıyla birleşir. DNA'nın hiç genetik materyal kaybolmayacak veya kazanılmayacak şekilde net bir biçimde kırılıp yeniden birleşmesini sağlayacak moleküler işlemler bu kitabın kapsamı dışında tutulmuştur.

Parça değiş tokuşunun homolog kromozomlar arasında, meyo bölünmenin, dört kromatidin bir arada bulunduğu tetrads döneminde olduğu, meyozun dört ürününün tetrads denilen dörtdlü gruplar halinde bir arada kaldığı organizmaların genetik analizi sayesinde

çözüldü. Bu organizmalar mantarlar ve tek hücreli alglerdir. Misal olarak *Neurospora crassa*'nın sporları askus denilen bir kesecik içinde bir arada bulunur. Bunlar mayoz bölünmenin nihai ürünleridir. Dört kromatidin her biri bir kere daha bölünerek sekiz sporlu bir kesecik oluştururlar. Bunlarla yapılan analizlere tetrad analizi denir. Basit olarak AB/ab diploit hücrenin meydana getireceği mayoz ürünlerinde parça değiş tokuşu dyad döneminde homolog kromozomlar arasında olsa, tetrad analizinde rekombinant sporlar kesecik içinde Ab Ab aB aB şeklinde sıralanmaları gerekir. Oysa gerçek durum böyle değildir. Kesecik içinde parça değiş tokuşu olmamışsa tetrads AB AB ab ab şeklinde sıralanmaktadır. Parça değiş tokuşu olmuşsa rekombinant askuslar içinde sporlar AB Ab aB ab şeklinde sıralanmaktadır(Şekil: IV.1).¹

IV.3- Trihibrid Melezlemeler

Bağlı olup olmadığı araştırılan üç gen varsa, bunlar arasındaki uzaklıklar ve sıralanmaları nasıl olacaktır? Yine *Drosophila*'dan bir örnek verelim. Mutant alleller, v (kırmızı göz), cv (kanatlarda dikey damar eksikliği) ve ct (kanat köşeleri kesik) olup aşağıdaki melezleme yapıyor:

$$P \quad v^+ / v^+ . cv / cv . ct / ct \quad * \quad v / v . cv^+ / cv^+ . ct^+ / ct^+$$

$$\text{Gametler} \quad v^+ . cv . ct \quad v . cv^+ . ct^+$$

$$F_1 \text{ üçlü hibritleri} \quad v^+ / v . cv / cv^+ . ct / ct^+$$

Bu üçlü hibrit dişiler üçlü resesif erkeklerle kontrol melezlemesine tabi tutuluyor:

$$v^+ / v . cv / cv^+ . ct / ct^+ \quad * \quad v / v . cv / cv . ct / ct$$

Bu üçlü hibritten $2 \times 2 \times 2 = 8$ çeşit gamet beklenir, kontrol melezlemesinden elde edilecek döllerin fenotipi de bu gametlerin genotipini yansıtır. Çünkü resesif erkek ebeveynin döllerin fenotipi üzerine, her üç allelin de resesif olduğu gametler verdiği için, etkisi yoktur. Aşağıdaki tabloda 1448 dölün bu sekiz gamete karşılık gelen fenotipleri ve frekansları görülmektedir: Ekli sütunlarda iki lokus arasındaki rekombinantlar gösterilmiştir:

Gamet	Rekombinantlar			
	Frekans	v-cv	v-ct	cv-ct
$v^+ . cv . Ct$	592			
$v^+ . cv . ct^+$	5		R	R
$v^+ . cv^+ . Ct$	40	R		R
$v^+ . cv^+ . ct^+$	94	R	R	
$v . cv . Ct$	89	R	R	

¹ Askus içinde 8 spor vardır. Dolayısıyla bunlara tetrad değil de oktaid demek daha doğrudur. Ancak ikinci mayozdan sonra bir mitoz bölünme daha gerçekleştiği için yukarıda yazılan dört sporun her birisi iki kere tekrarlanmaktadır. Anlatım için dördünü göstermek yeterli görülmüştür. Aslında AB Ab aB ab şeklinde gösterilen bir askus içinde sporlar aşağıdaki şekilde sıralanmışlardır:

$$AB \ AB \ Ab \ Ab \ aB \ aB \ ab \ ab$$

v. cv. ct ⁺	45	R		R
v. cv ⁺ . Ct	3		R	R
v. cv ⁺ . ct ⁺	580			
Toplam	1448	268	191	93

Analize başlarken ebeveyn safhatlardan gelen genotiplerin v+ .cv .ct ve v . cv+ . ct+ olduğunu hatırd tutmak gerekir. Lokuslar ikişerli olarak ele alındığında:

v ve cv arasındaki rekombinasyon oranı

$$(40+94+89+45)/1448= 268/1448= 0.185$$

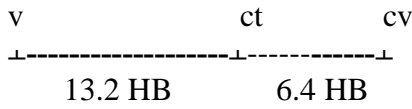
v ve ct arasında

$$(5+94+89+3)/1448= 191 /1448= 0.132$$

cv ve ct arasında

$$(5+40+45+3)/1448= 93/1448= 0.064$$

Görüldüğü gibi, bütün ikili kombinasyonlarda rekombinantların oranı 0.50'den çok küçüktür, dolayısıyla üç lokus da bağlıdır. En uzak mesafe v ile cv arasındadır. Dolayısıyla ct bu ikisi arasında olmalıdır. Bu durumda aşağıdaki gibi bir harita yapılabilir:



Buna göre kontrol melezlemesi, bu bilgilerin ışığında aşağıdaki gibi yazılmalıdır:

$$v+ ct cv / v ct+ cv+ \quad * \quad v ct cv / v ct cv$$

Başlangıçta yazılan sıra ile şimdi bağlantı analizinden sonra yazılan sıra aynı değildir. Çünkü başlangıçta genlerin sırası bilinmiyordu. ct, v ile cv arasındadır. Bizim yaptığımız gibi önce v yazılıp cv en sağda mı kalacak? Yoksa önce cv mi yazılacak? Bunlar tamamen isteğe bağlı tercihlerdir.

Önemli bir nokta $13.2+6.4=19.6>18.5$ olmasıdır. Bunun sebebi çift crossing over ürünleridir. Toplamı 8 adet olan iki gamet tipi v+ ct+ cv ve v ct cv+ dikkat edilirse çift crossing over sonucu meydana gelmiş olan ürünlerdir. Bunlar hem v ve ct ile hem de cv ve ct arasındaki rekombinantlarda sayılmışlar, ama v ve cv arasındaki rekombinantlarda sayılmamışlardır. Bu sayılmayanlar, v ve cv arasındaki rekombinantlara eklenirse $(268+16)/1448=0.196$ bulunur ki, v ve cv arasındaki doğru mesafe budur.

Gen sırasını belirlerken rekombinantların analizine hiç girmeden sadece çift crossing over ürünlerine bakarak karar vermek mümkündür. Çift crossing over ürünlerinde bir arada

kalan komşu alleller en uzak olanlardır, komşularından ayrılmış olan ortadadır. ABD/abd trihibrit, kontrol melezlemesine tabi tutulduğunda en az olanlar abD ve bunun simetriği olan ABd ise, bunlar çift crossing over ürünleri olup D lokusu ortadadır. A ve B ayrılmamış, buna karşılık D ayrılmıştır, yani doğru sıralama ADB (veya BDA) olmalıdır. Böyle değil de Abd ve aBD çift crossing over sonucu ortaya çıkmışsa B ve D bir arada kalmış, buna karşılık A komşularından ayrılmış olduğundan A ortadadır, yani doğru sıralama BAD (veya DAB) olmalıdır. Trihibrit genotipte lokusların sırası ilk yazıldığı gibi ise o zaman AbD ve aBd ürünlerinin çift crossing over ile meydana gelmesi beklenir, yani B ortadadır.

IV.3.1- Interference (Engelleme)

Bitişik kromozom bölgelerindeki parça değiş tokuşları birbirinden bağımsız mıdır? Bir bölgedeki crossing over, komşu bölgede bir crossing over olma ihtimalini etkiler mi? Çalışmalar ortaya koymuştur ki, crossoverlar² interference denilen bir çeşit interaksiyon halinde olup, birbirini engeller. Çift rekombinant sınıfları bunu tahkik etmek için kullanılabilir.

İki bölgedeki crossoverlar bağımsız ise, çift rekombinantların oranı iki rekombinant frekansının çarpımına eşittir. Önceki örnekte v ile ct arasındaki rekombinasyon oranı 0.132 ve ct ile cv arasındaki 0.064 idi. Eğer interference yoksa çift rekombinantların oranı $0.132 \times 0.064 = 0.0084$ beklenir, yani 1448 sinekte yaklaşık $1448 \times 0.0084 = 12$ çift rekombinant beklenir. Fakat gerçek sayı 8 bulunmuştu. Eğer bu sapma hep böyle müşahade ediliyorsa, o zaman iki bölgedeki crossoverların bağımsız olmadığı, tek crossoverların çift olanları bir miktar engellediği anlaşılır. Başka ifadelerle iki bölgedeki crossover oranları arasında bir interference vardır; bir kromozomun bir bölgesindeki crossover, bitişik komşu bölgedeki crossover olma ihtimalini azaltmaktadır.

Interference aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$I = 1 - O/E$$

O/E oranı, gözlenen çift rekombinant frekansının (O), beklenen çift rekombinant frekansına (E) oranını verir ve bağımsızlık katsayısı (coefficient of coincidence) olarak isimlendirilir. Bizim örneğimizde bağımsızlık katsayısı $8/12 = 0.67$ ve interference $1 - (8/12) = 0.33$ bulunur.

Hiç çift rekombinant yoksa interference 1'dir. Gözlenen rekombinant frekansı beklenen frekansa eşitse, bağımsızlık tamdır, interference sıfırdır. Bazı bölgelerde gerçekten de hiç çift rekombinant görülmez. Genelde de çift rekombinant frekansı bağımsız değildir; interference 0'dan büyüktür.

Drosophila'da kontrol melezlemesinde hep dişi heterozigotlar kullanılır. Çünkü erkeklerde parça değişimi olmaz. Bu bütün türlerde geçerli değildir. *Drosophila* erkeklerinde synaptonemal komplekslerin olmadığı alışılmamış bir profaz I olduğu için parça değişimi

² Crossover, iki lokus arasında parça değiş tokuşu sonucu meydana gelmiş yeni kombinasyon gamet anlamında kullanılmaktadır.

olmamaktadır. İnsanlarda da aynı lokuslar arasında erkeklerde crossing over daha az olmaktadır (Griffith ve ark. 2000).

Burada ele alınan rekombinasyona dayalı tekniklerle bugün birçok model organizmada ve kültür türünde, mutant fenotipleri belirlenmiş olan binlerce genin işaretlendiği haritalar yapılmıştır.

IV.3.2- Bir Harita Fonksiyonu

Görülüyor ki, iki lokus arasındaki bazı ebeveyn kombinasyonlar (nonrekombinantlar) çift crossover sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu crossoverlar, rekombinant frekansına yansımamakta, sonucu çarpıtmaktadır. Bu durum, rekombinant frekansına dayalı harita uzaklıklarının, gerçek fiziki uzaklıklarından daha küçük tahminler olmasına yol açmaktadır. Nitekim iki lokus arasına haritada üçüncü bir lokus işaretlendiği zaman çift parça değişimi ortaya çıktığı için ilk iki lokus arasındaki mesafe ilk tahmin edilenden daha fazla çıkmaktadır. Bu çoklu parça değişimi problemini çözmek için birçok matematik yaklaşımı vardır. Orijinal olarak J.B.S. Haldane tarafından genetiğin ilk yıllarında çalışılmış olan metodu görelim.

Haldane'in yaklaşımı, gözlenen rekombinant frekansını (RF), çoklu crossoverlara göre düzeltilmiş bir harita uzaklığına çeviren bir **harita fonksiyonu**, bir formül bulmaktır. Yaklaşım, RF'nı, meiosis başına o kromozom segmentinde gerçekleşmesi gereken ortalama crossover sayısı m 'e çevirme ve sonra bu m sayısının ne kadar harita uzaklığına karşılık geldiğini bulma mantığına dayanır (Griffith ve ark. 2008).

RF'nın m ile ilişkisini bulmak için, önce muhtelif crossover imkânlarının sonuçlarını düşünmeliyiz. Herhangi bir kromozom segmentinde 0, 1, 2, 3, 4 veya daha fazla parça değiş tokuşu olan meyozlar bekleriz. Sürpriz olarak en can alıcı sınıf sıfır sınıfıdır. Niçin?

Önce sıfır sınıfının genişliğini hesaplayalım. Belirli bir kromozom bölgesinde 0,1,2,... crossover olma şansı **Poisson dağılımı** ile tanımlanır. Poisson dağılımı, istenenin olma ihtimali çok küçük olduğu zaman istenenin sayısına ait olasılık yoğunluk fonksiyonudur. Herhangi bir meyozda 0,1,2,... crossover (istenen) olma ihtimali bu durumda

$$f_r = (e^{-m}m^r)/r!$$

Burada r crossover sayısı, f_r r kadar crossover olma ihtimali, e tabii logaritma tabanı (2,718), m ortalama crossover sayısıdır. r 'nin 0 olma ihtimalinden m 'yi çözmek mümkündür:

$$f_0 = \frac{e^{-m}m^0}{0!} = e^{-m}$$

Buradan en az bir crossover olma ihtimali $P(r>0)=1-e^{-m}$ olarak bulunur. Herhangi bir sayıda crossover için toplam mayoz ürünlerinin yarısı rekombinanttır. Şekil IV.2 bu ifadeyi 1 ve 2 crossover için ispatlar, fakat her sayıdaki crossover için bu doğrudur. Dolayısıyla en az 1 crossover olan mayoz ürünlerinin yarısı rekombinant olacaktır.

$$RF = \frac{1}{2}(1 - e^{-m})$$

Ortalama crossover sayısı m 'yi buradan

$$e^{-m} = 1 - 2RF$$

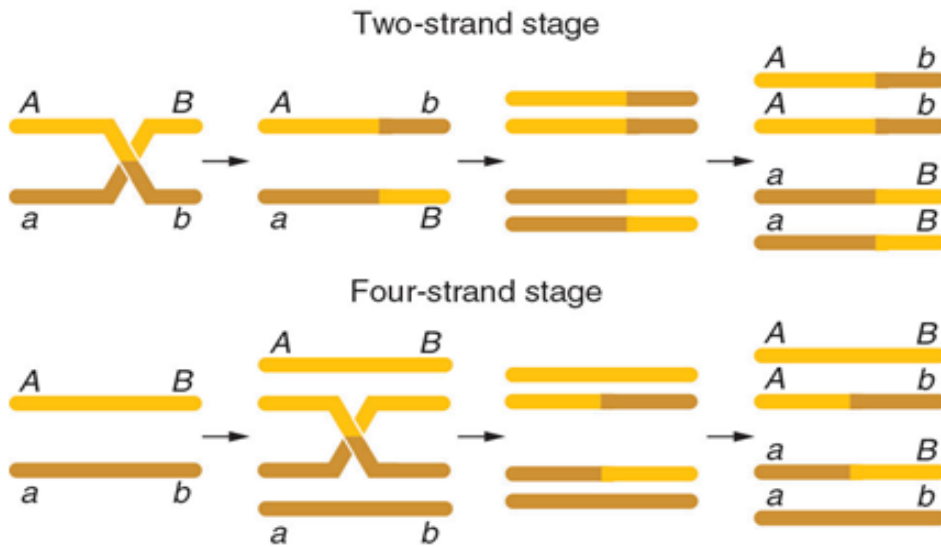
ve

$$m = -\ln(1 - 2RF)$$

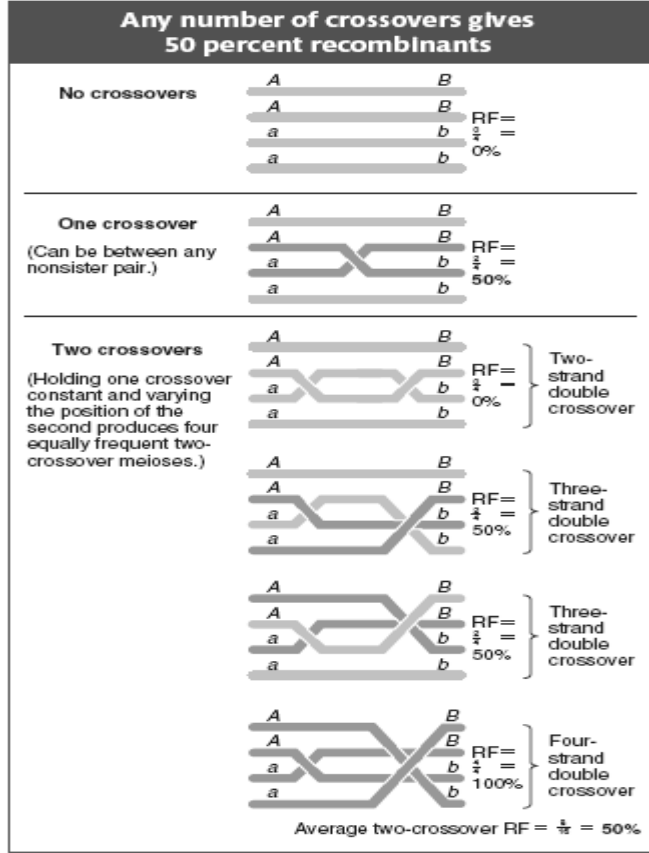
bulunur. Ortalama crossover sayısının yarısı kadar rekombinant olacağından düzeltilmiş harita uzaklığı $m/2$ HB olacaktır.

Morgan ve Sturtevant'ın çalışmasında iki lokus arasında rekombinasyon oran %11.15 bulunmuştu. Bu iki lokus arasındaki ortalama crossover sayısı Haldane'in formülüne göre $m = -\ln(1 - 2 \cdot 0.1115) = 0.2549$ olup buradan harita birimi cinsinden uzaklık $0.2549/2 = 0.12745$ olacaktır.

CROSSOVER KARDEŞ OLAMAYAN KROMATİDLER ARASINDA



Şekil: IV.1- Parça Değiş Tokuşu Kardeş Kromatidler Arasındadır (Griffith ve ark 2000, sh.161, Şekil:5-20'den alınmıştır). Birinci durum (Two Strand Stage): Parça değiş tokuşu iki homolog kromozom arasında olsaydı bu sonuç beklenirdi; ki gerçekleşmemektedir. İkinci durum (Four Strand Stage): Gerçekleşen sonuç olup, parça değiş tokuşu kardeş olmayan kromatidler arasında olmaktadır.



Şekil: IV.2- Parça Değiş Tokuşu Sayısının Yarısı Kadar Rekombinasyon ürünü oluşur (Griffith ve ark 2008, sh. 161, Şekil:4-24'ten alınmıştır).

IV.4- Çalışma Problemleri

VII.1. 0.45 Ab; 0.05 AB, 0.45 aB, 0.05 ab gametlerini meydana getiren bireyin genotipi ve C.O. oranı aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Ab//aB, C.O.:0.80 b) Ab//Ab, C.O.:0.20 c) Ab//aB, C.O.:0.10
d) AB//ab, C.O.:0.80 e) AB//ab, C.O.:0.10

VII.2. Diheterozigot genotipli bireyler kontrol melezlemesine tabi tutulmuş ve 81 adet Ab, 23 adet AB, 17 adet ab ve 79 adet aB genotipli döller elde edilmiştir. Buna göre aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- a) Lokuslar farklı kromozom üzerinde olup C.O. oranı 0.20'dir.
b) Lokuslar aynı kromozom üzerinde olup C.O. oranı 0.20'dir.
c) Lokuslar aynı kromozom üzerinde olup lokuslar arası mesafe 0.20 HB'dir.
d) Lokuslar farklı kromozom üzerinde olup lokuslar arası mesafe 0.20 HB'dir.
e) Lokuslar aynı kromozom üzerinde olup B.D. oranı 0.20'dir.

VII.3. Yapılan bir melezleme sonucunda 162 adet Ab//ab, 26 adet AB//ab, 33 adet ab//ab ve 157 adet aB//ab genotipli döller elde edilmiştir. Buna göre ebeveyn genotipleri ne olmalıdır?

- a) Ab//aB x ab//ab b) AB//ab x AB//AB c) AB//ab x ab//ab
d) AaBb x aabb e) AaBb x AaBb

VII.4. A ve B lokusları bağıldır ve aralarında 10 HB uzaklık bulunmaktadır. AB//ab genotipli bir birey aşağıdaki genotiplerden hangisi ile melezlenirse ab//ab genotipli döllerin beklenen nispi miktarı 0.45 olur?

- a) ab//Ab b) AB//ab c) Ab//aB d) Ab//AB e) ab//ab

VII.5. A ve B lokusları bağıldır ve aralarında 20 HB uzaklık bulunmaktadır. AB//ab genotipli bir birey aşağıdaki genotiplerden hangisi ile melezlenirse AB//AB genotipli döllerin beklenen nispi miktarı (0.40 x 0.10) olur?

- a) ab//ab b) AB//ab c) Ab//AB d) Ab//aB e) AB//AB

VII.6. Bir bitki türünde A ve B lokusları sırasıyla çiçek rengi ve yaprak şeklini belirlemektedir. Kırmızı çiçek rengi beyaz renge; yuvarlak yaprak şekli de uzun oluşa dominanttır. Yapılan bir kontrol melezlemesinde fenotipik açılma 870 kırmızı-yuvarlak; 930 beyaz-uzun; 90 kırmızı-uzun; 110 beyaz-yuvarlak ise iki lokus arasında gerçekleşen crossing over oranı ile ebeveynlerin genotip formülü nasıl olmalıdır?

- a) 0.20; AB//ab x ab//ab b) 0.10; AaBb x aabb c) 0.10; AB//ab x ab//ab
d) 0.10; Ab//aB x ab//ab e) 0.20; AABB x aabb

VII.7. D ve E lokusları bağıldır ve aralarında 10 HB uzaklık bulunmaktadır. De//dE genotipli bir birey kontrol melezlemesine tabi tutulmuştur. Meydana gelecek döller arasında DE//de genotipli döllerin oranının ne olması beklenir?

- a) 0.05 b) 0.45 c) 0.50 d) (0.45)² e) (0.05)²

- VII.8.** F ve G lokusları bağlıdır ve aralarında 20 HB uzaklık bulunmaktadır. Coupling tipinde bir birey kontrol melezlemesine tabi tutulmuştur. Meydana gelecek döller arasında FG//fg genotipli döllerin oranının ne olması beklenir?
- a)0.10 b)0.40 c)0.50 d)(0.40)² e)(0.10)²
- VII.9.** Drosophila sineklerinde A ve B lokusları bağlıdır ve aralarında 12 hb uzaklık bulunmaktadır. Coupling tipindeki erkek ve dişi sinekler kendi aralarında çiftleştirilmiştir. Meydana gelen döller arasında coupling tipi bağlantıya sahip bireylerin oranı nedir? (NOT: Erkek Drosophila sineklerinde crossing-over meydana gelmez.)
- a)2 x (0.50) x (0.44) b)(0.50) x (0.44) c)(0.44)²+(0.06)²
d)1 e)(0.44)²
- VII.10.** AaBb ve aabb genotipli bitkiler melezlenmiş ve 106 adet AaBb, 48 adet Aabb, 52 adet aaBb ve 94 adet aabb genotipli döller elde edilmiştir. Buna göre aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
- a)Lokuslarda Mendel'in bağımsızlık kuralı geçerlidir.
b)Lokuslar aynı kromozom üzerinde olup C.O. %50'dir.
c)Yeni kombinasyonların oranı 0.77'dir.
d)Lokuslar farklı kromozom üzerinde olup B.D. %77'dir.
e)Lokuslar aynı kromozom üzerinde olup C.O. %33'tür.

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.

Bağlantı (*linkage*) ve Genetik Haritalama

GİRİŞ

- Bir gen hangi kromozomda hangi pozisyonda bulunmaktadır? Bu sorunun cevabını vermek için gösterilen çabalar **haritalama** olarak tanımlanır. Bu haritalama çabaları yaklaşık 100 yıldır devam ediyor. Genlerin kromozomları üzerinde bulunduğu hipotezini destekleyen açılma oranları ve fiziki bulgularla birlikte genlerin kromozomlardaki pozisyonlarını belirleme çalışmaları da önem ve hız kazandı.
- Bu derste de önce genlerin kromozom üzerinde bulunduğunu, aynı kromozom üzerinde bulunan genlerin haritadaki uzaklıklarının nasıl ölçüldüğünü gösteren ilk çalışmaları ele alacağız. Daha sonra da kromozom haritaları üzerinde daha ileri konuları inceleyeceğiz.
- Kromozom haritaları, ıslah çalışmalarında ve genlerin etki mekanizmalarını anlamada önemlidir. Aynı genotipte bir araya gelmesi arzu edilen genlerin pozisyonunu bilmek, onları bir araya getirmek için yapılacak melezleme çalışmalarını yönlendirir. Allel olmayan genler arası interaksiyonlardan yararlanmak istediğimiz durumlarda, bu allellerin nerede bulunduğunu bilmek gerekecektir. Genin pozisyonu, onun DNA düzeyinde yapısını ve fonksiyonlarını belirlemenin başlangıcıdır.

GİRİŞ

- Genlerin kromozom üzerinde dizilişleri, lokus denilen gen pozisyonlarını ve bu lokuslar arasındaki uzaklıkları lineer bir 1skalada gösteren tek boyutlu bir **kromozom haritası** şeklinde düzenlenir. Kromozom haritaları yerine **genetik haritalar** da denilmesi mümkündür. Gerçekte genetikte, birbirini tamamlayıcı bilgiler veren iki farklı kromozom haritası kullanılır:
- Bu bölümde ele alacağımız *rekombinasyon oranlarına dayanan haritalar*, mutant fenotiplerin bulunduğu lokusların yerlerini, açılma oranlarına göre belirleyen haritalardır.
- *Fiziki haritalar* ise, genleri, bir kromozom DNA'sının segmentleri olarak gösterir. Bu haritalar aslında, genlerin genomdaki yerlerini gösteren genom haritalarıdır. Fakat bir genin fonksiyonlarını moleküler seviyede göstermek ve bu fonksiyonun fenotip olarak nasıl tezahür ettiğini ortaya koyabilmek için rekombinasyon haritalarıyla birlikte kullanılırlar.
- Özet olarak, genetik haritalar, yeni hatlar geliştirmek ve genlerin fonksiyonlarını belirlemek bakımından yararlıdırlar. Bunun için rekombinasyon haritalarıyla fiziki haritalardan elde edilen bilgiler birlikte kullanılır.

İLK ÇALIŞMALAR

- Genlerin kromozomlar üzerinde bulunduğu, bir hipotez olarak, daha 20. asır başlarında ifade edilmiştir. Sutton (1903), mayoz bölünme esnasında kromozom davranışları ile Mendel kuralları arasında ilişki kurmaya çalışıyordu. Sutton, eğer genler kromozom üzerindeyse, bir genin bir kromozomun tamamından meydana gelmiş olamayacağını, bir canlının sahip olduğu genlerin sayısının sahip olduğu kromozom sayısından daha fazla olması gerektiğini ifade ediyordu.
- Böylece her kromozom üzerinde bir çok gen bulunduğu, bu genler bakımından açılmanın da, ayrı kromozomdaki genler gibi birbirinden bağımsız olamayacağı daha o zaman ortaya atılmış oluyordu. Bu şekilde aynı kromozom üzerinde bulunan genlere bugün **bağlı genler** denilmektedir.

İLK ÇALIŞMALAR

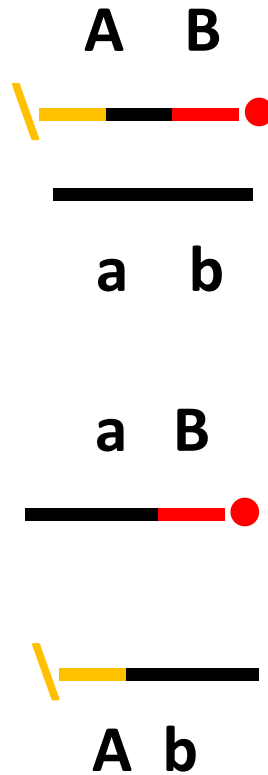
- Sutton'dan hemen sonra böyle bağlı genlerin varlığı deneysel olarak da gösterildi. 1905'te Bateson, Saunders ve Punnett isimli araştırmacılar, iki fasulye safhattının melezlenmesine ait bir çalışmanın sonuçlarını neşrettiler. 1917'de Punnett tarafından daha tafsilatlı bir şekilde neşredilen bu çalışmada çiçekleri menekşe renkli ve uzun pollenli bir safhatla, çiçekleri kırmızı renkli ve yuvarlak pollenli bir safhat melezlendi. F₁'lerin hepsi menekşe renkli-uzun pollenli çiçeğe sahipti. F₂'de ise Mendel'in bağımsız açılma kuralına göre olması gereken 9:3:3:1 açılma oranlarından tesadüfe atfedilemeyecek kadar farklı oranlar çıkmıştı (Tablo: III.1).
- χ^2 uyum testi ile Mendel'in bağımsızlık kuralına göre olması beklenenle gözlenen frekanslar arasındaki farkın tesadüften ileri gelme ihtimali şöyle hesaplanır:
- Bu değerden daha büyük olan değerlerin ihtimali, s.d. 3 olan χ^2 dağılımında 0 sayılacak kadar çok küçüktür. Dolayısıyla gözlenen frekanslarla, Mendel'in bağımsızlık kuralına göre beklenen 9:3:3:1 açılım oranlarına uygun frekanslar arasındaki farkın tesadüften ileri gelme ihtimali 0 sayılacak kadar çok küçüktür.

İLK ÇALIŞMALAR

- Tablo:III.1- Çiçekleri mor, uzun polenli fasulye saf hattıyla kırmızı, yuvarlak polenli saf hattın F₂ fenotipleri.

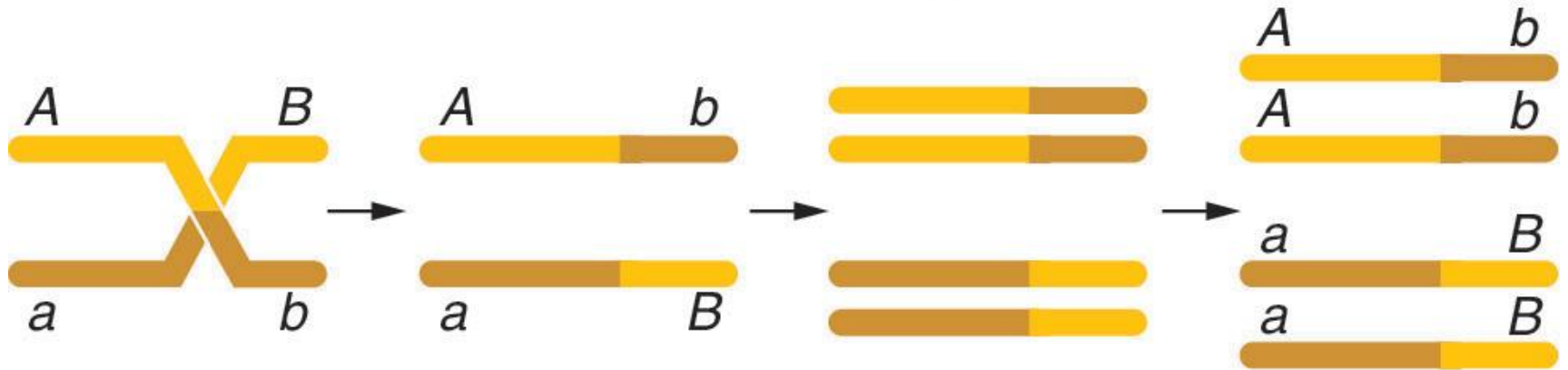
Fenotip	Gözlenen	Beklenen
Menekşe Uzun (M/-, Y/-)	4831	3911
Menekşe Yuvarlak (M/-, y/y)	390	1303
Kırmızı Uzun (m/m, Y/-)	393	1303
Kırmızı Yuvarlak (m/m, y/y)	1338	435
Toplam	6952	6952

HOMOLOG KROMOZOMLAR ARASINDAKİ PARÇA DEĞİŞİMİ (CROSSING-OVER)

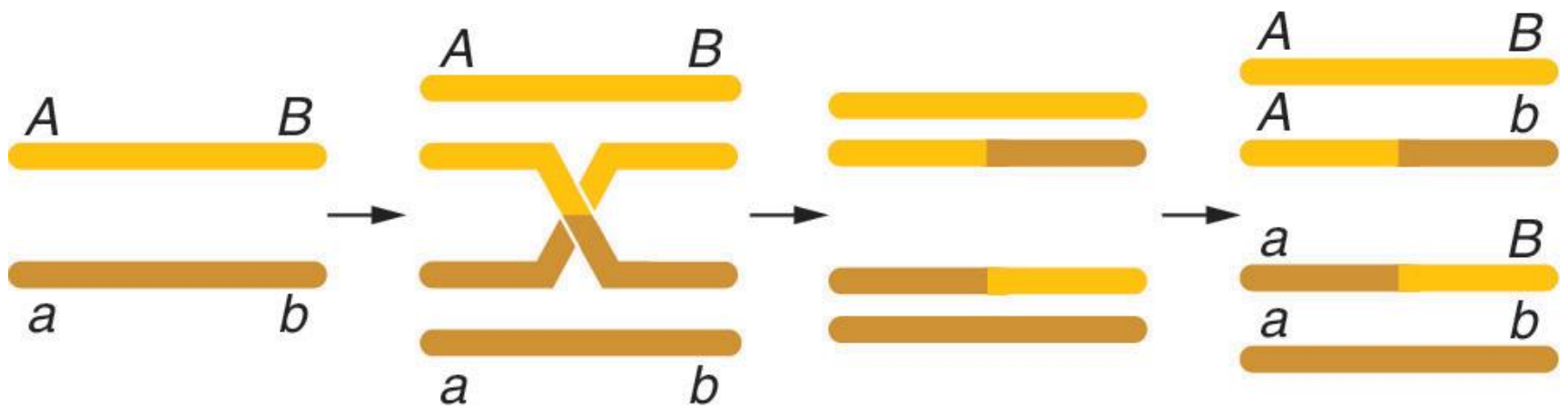


KARDEŞ KROMOZOMLAR ARASINDA PARÇA DEĞİŞİMİ

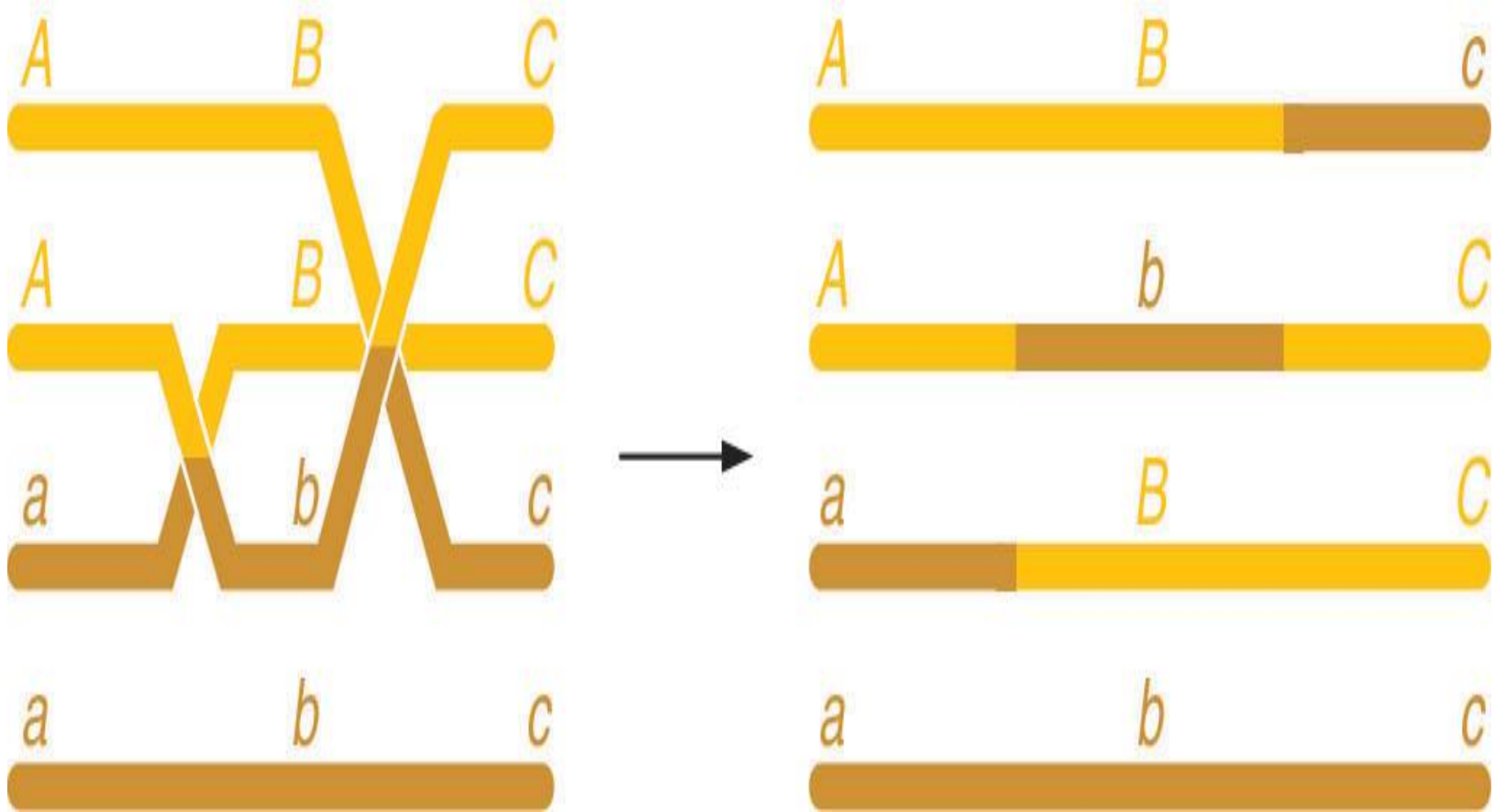
Two-strand stage



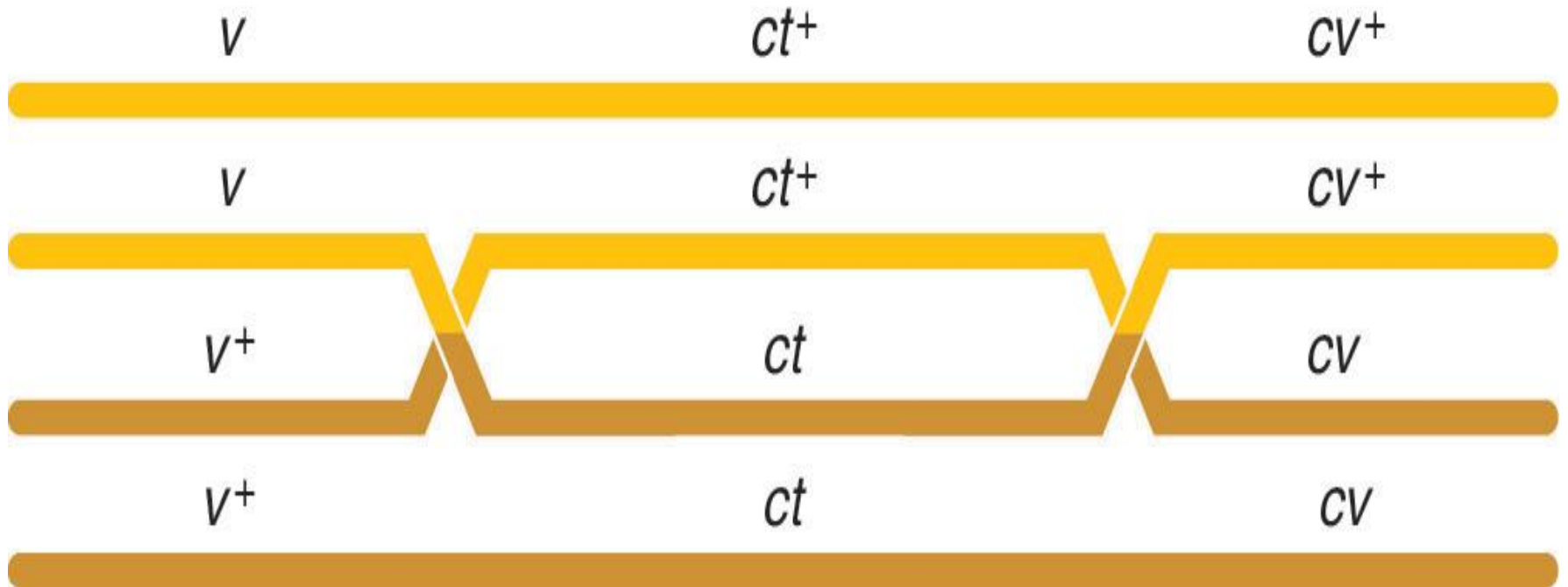
Four-strand stage



KARDEŞ OLMAYAN KROMOZOMLAR ARASINDA PARÇA DEĞİŞİMİ



ÇİFT PARÇA DEĞİŞİMİ (CROSSING OVER)



INTERFERENCE

- **Interference**
- **$I = 1 - O/E$**
- **Formülüyle hesaplanır. O/E oranı gözlenen çift rekombinant frekansının (O), beklenen çift rekombinant frekansına (E) oranını verir ve bağımsızlık katsayısı (coefficient of coincidence) olarak isimlendirilir**

HARİTA FONKSİYONU

$$RF = \frac{1}{2} (1 - e^{-m})$$

$$e^{-m} = 1 - 2RF$$

$$m = -\ln(1 - 2RF)$$

B Ö L Ü M B E Ş**GENLER ARASI ETKİLEŞİMLER**

Mendel'in çalıştığı ayırıcı karakterler, otozomal genler tarafından determine ediliyordu, alleller arasında tam dominant – resesif ilişkisi vardı. Bezelye kendilenen bir bitki olmakla birlikte, erkekli dişili çoğalan diğer canlılarda da Mendel kurallarının geçerli olduğunu önceki bölümlerde gördük. Ancak yine önceki bölümlerde gördük ki, bazı durumlarda sonuçlar Mendel'in kurallarından farklı çıkabiliyordu:

- Aynı kromozom üzerinde bulunan genlerin determine ettiği özelliklerde bağımsız açılma kuralına uygun oranlarda açılma olmuyordu; yeni kombinasyonların oranı, aralarındaki bağlantı derecesine göre daha az çıkıyordu.
- Cinsiyete bağlı karakterlerde açılma oranları, bazı durumlarda erkek ve dişilerde farklı oluyor, resiprokal kontrol melezlemelerinden farklı sonuçlar çıkıyordu.

Daha önce de vurgulandığı gibi, genlerin meyoz bölünme esnasında ebeveynden döle geçişi bütün durumlarda aynı mekanizmayla olmaktadır. Bu mekanizma, Mendel'in, bulduğu sonuçları açıklayabilmek için "anne babadan gelen kalıtım faktörleri eşey hücrelerine (gametlere) giderken birbirlerinden ayrılırlar" diye bir kural olarak ortaya koyduğu mekanizmadır. Biz bunu bugün, "Ebeveynden gelen genler gametlere eşit oranlarda ayrılırlar" şeklinde ifade ediyoruz. Mendel açılma oranlarından farklı sonuçların ortaya çıkması, genlerin ebeveynden döle geçiş mekanizmasının farklı olmasından değil, genlerin otozomlarda değil cinsiyet kromozomunda olmasından ve/veya iki ayırıcı karakteri determine eden genlerin bağlı olmasından kaynaklanmaktadır.

Bu bölümde Mendel kurallarının gözlenmediği durumları açıklanamayabilen diğer bir konu, genler arası etkileşim ele alınacaktır. Allel genler arasındaki etkileşim, Mendel'in çalıştığı yedi ayırıcı karakterdeki gibi tam dominant – resesif şeklinde değilse, Mendel'in açılma kurallarından farklı sonuçlar ortaya çıkar. Allel olmayan genler arasındaki etkileşimler de, Mendel'in açılma kuralına göre beklenenden farklı açılma oranlarına yol açar. Aslında bütün bu durumları, Mendel kurallarından sapma olarak görmek yerine, Mendel kurallarına ilave kurallar olarak, daha doğrusu Mendel kurallarının genişletilmesi olarak ele almak daha doğrudur.

V.1- Allel Genler Arası Etkileşimler

Bir genin allelleri, yabani tipi belirleyen gendeki mutasyon denilen yapısal değişikliklerle ortaya çıkmıştır. Daha önce bahsedildiği gibi, bu yapısal değişiklikler, gen denilen DNA segmentinin nükleotid dizisinde yer alan belki binlerce nükleotidden bazılarında meydana gelen değişikliklerdir. Sadece tek bir nükleotid değişikliğini düşünelim bile bir genin yabani allelinden birçok mutant allel ortaya çıkabilir. Bir misal olarak 500 nükleotidlik bir dizi düşünelim ki birçok organizmanın birçok geninde bundan çok daha fazla nükleotid vardır. Her nükleotidde 4 organik bazdan birisi bulunabilir. Buna göre 500 nükleotidlik bir DNA dizisinde mümkün olan allellerin sayısı $4^{500} \cong 10^{301}$ gibi

bir sayıdır. Bu genin bir insan geni olduğu ve şu anda yeryüzünde yaşayan 7 milyar insan olduğu düşünülürse, o zaman bu mutantlardan çok azının şu anda mevcut olduğunu da kabul edersiniz. Bir genin yabani haline ve bilinen mutantlarına beraberce o genin çoklu allelleri veya allel serisi denir (Griffith ve ark. 2008).

V.1.1- Dominantlık

Dominantlık- resesiflik: Yeni bir mutant genle veya yeni bir fenotiple ilgili olarak genetik çalışmalarda yapılacak ilk iş, o genin veya fenotipin, yabani veya diğer bir mutant alleleline, dominant mı resesif mi olduğunu bulmaktır. Dominantlık, heterozigot bir bireyde allellerden birinin belirlediği fenotipin olarak ortaya çıkması halidir. Heterozigotlarda fenotipi ortaya çıkan allele dominant, etkisi ortaya çıkmayan allele resesif denildiği daha önce görülmüştü. Bezelye gibi diploit organizmalarda, bir genin kaç alleli olursa olsun, heterozigotlarla yapılan çalışmalarda bu allellerden sadece ikisinin birbirine karşı durumu ele alınabilir. Yabani alleli M, mutantlardan birini m_1 , diğerini de m_2 ile gösterirsek, bizim üzerinde çalıştığımız heterozigot M/m_1 , M/m_2 veya m_1/m_2 olabilir.

Mendel'in ele aldığı yedi ayırıcı karakterde de her karakterin ele alınan iki hali (alleli veya allelomorfu) arasında tam bir dominantlık-resesiflik ilişkisi vardı. Tohum şeklinin düz oluşu kırışık oluşuna dominant, tohum renginin sarı oluşu da yeşil oluşuna dominanttı.¹ Dominantlığın "**tam dominantlık**" olarak ifade edilen bu tipinde dominant allel gen bakımından homozigot genotip ile heterozigot genotipin fenotipleri aynıdır: $A/A = A/a$. Yani fenotipin ortaya çıkması için dominant allelin bir adet olması yeterlidir.

Mendel'den sonra yapılan bazı çalışmalar, alleller arasındaki interaksyonun her zaman tam dominant-resesif ilişkisi olmayabileceğini gösterdi. Meselâ insanlarda işaret parmağı kısalığı dominant bir gene bağlıdır. Ancak heterozigot bireylerde parmak kısalığı aynı miktarda değildir; resesif gen de işe karışır ve tam kısa olmayan bir işaret parmağı uzunluğu ortaya çıkar. Bu duruma **eksik dominantlık** denmektedir.

Bazı özelliklerde heterozigot bireyler homozigot bireylerden daha üstün fenotipli olabilmektedir. Bu duruma da **üstün dominantlık** denmektedir. Bitki ve hayvan yetiştiriciliğinde yararlanılan melez azmanlığı (heterosis) olgusu, hiç olmazsa bazı durumlarda üstün dominantlığın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Entermediyerlik: Akşamsefası (cins: *Mirabilis*) veya aslanağzı (cins: *Antirrhinum*) gibi bitkilerde heterozigotların çiçek rengi, iki homozigotun tam ortasındadır: Kırmızı ile beyaz arasında pembe veya beyaz ile mor arasında açık mor gibi.

Akşamsefası bitkilerinde yapılan denemelerde kırmızı bir varyete ile beyaz varyetenin çiçekleri tozlanmış ve F_1 'ler pembe renkli olmuştur. Bu F_1 'ler kendilendiği zaman F_2 çiçekleri 1:2:1 oranında kırmızı, pembe ve beyaz açılma göstermiştir. Şematik olarak, kırmızı varyete b^+/b^+ , beyaz varyete de b/b olarak gösterilsin. F_1 'ler b^+/b

¹ Dominant yerine Türkçede baskın, resesif yerine de çekinik tabiri kullanılmaktadır. Bu kitapta bu Türkçe tabirler yerine Dünya'da hemen bütün dillerde yaygın olarak kullanıldığı için dominant ve resesif tabirlerini muhafaza ettik. Bu tercihimizden, Türkçe tabirlerin kullanılmasına karşı olduğumuz gibi bir sonuç çıkarılmamalıdır.

genotipinde ve pembe fenotipli olmuştur. F_2 'ler de $\frac{1}{4} b^+ / b^+$, $\frac{2}{4} b^+ / b$ ve $\frac{1}{4} b / b$ olmuştur ki, bunun açıklaması daha önceki bilgilerle okuyucunun kolayca yapabileceği bir işittir.

Heterozigotların, iki homozigotun arasında bir fenotipe olması, moleküler seviyede şöyle açıklanmaktadır: İki b^+ geni, daha fazla mRNA sentezlemekte, dolayısıyla daha çok renk pigmentine yol açmaktadır. Buna karşılık heterozigotlar, tek b^+ geni taşıdığından homozigotların yarısı kadar mRNA üretmekte, dolayısıyla kırmızı renk pigmenti daha az olmakta, çiçekler de bu yüzden pembe olmaktadır. b/b genotipli çiçeklerde b^+ geni olmadığı için kırmızı renk pigmentleri hiç oluşmamaktadır; çünkü bunun için gerekli bilgiyi ribozomlara taşıyacak mRNA yapılmamaktadır.² (Griffith ve ark., 2000, sayfa:109-110).

Kodominantlık: Açılma oranlarının Mendel'in birinci kuralına uymadığı diğer bir durum heterozigotlarda iki allelin de birlikte etkili olmasıdır.

Bu duruma **kodominantlık (eş baskınlık)** denir. Buna tipik örnek olarak insanlarda A ve B kan grubu verilebilir. Bilindiği gibi bu kan grubu bakımından insanlar dört fenotipte olabilir: A, B, AB veya 0. Bu fenotiplerin üç allel tarafından belirlendiği anlaşılmıştır: I^A geni A kan grubundan olmayı sağlar, bu kan grubundaki bireylerin alyuvarlarının yüzeyinde bir şeker formunda antijen vardır, vücudun bağışıklık sistemi bu antijeni tanıır. Aynı şekilde I^B alleli de alyuvarların yüzeyinde başka bir şeker formunda antijen var olmasını sağlar. Üçüncü allel i , herhangi bir antijen üretmez. I^A ve I^B , i 'ye tam dominanttır, fakat kendi aralarında kodominantlık söz konusudur; $I^A I^B$ genotipli bir insanın alyuvar yüzeylerinde her iki antijen de vardır. Bu durumda mümkün olan altı genotip ve dört fenotip şöyle gruplandırılabilir:

Genotipler	Kan Grupları (Fenotipler)
$I^A I^A, I^A i$	A
$I^B I^B, I^B i$	B
$I^A I^B$	AB
ii	0

Kodominantlığa diğer bir misal, Shortorn sığırlarında vücut kıllarının renk pigmentasyonudur. Shortorn sığırlarında vücut kırmızı renklidir. Bunlar beyaz sığırlarla çiftleştirildiğine elde edilen döller kırçıl olmaktadır. Beyaz hatlar kendi aralarında yetiştirildiğine hep beyaz buzağular olmakta, Shortorn da kendi arasında yetiştirildiğine hep kırmızı renkli yavrular olmaktadır. Ama heterozigotların kırçıl olması hem beyaz oluş geninin, hem de kırmızı oluş geninin faaliyet göstererek, yani kendi transkriptlerini (mRNA'larını) sentezleyerek her iki renk pigmentasyonunun da meydana geldiğini göstermektedir.

² Önceki bölümlerde görüldüğü gibi, protein kodlayan genler, mRNA'ya çevrilir, onlar da bilgilerini protein sentezlemek üzere ribozomlarda faaliyete sokarlar. Ancak nadir bazı genlerin çevrildiği başka RNA'lar da vardır. Bunlar mRNA'nın aksine, hiçbir zaman protein sentezinde görev almazlar; kendi özgün işlevleri vardır. Fonksiyonel RNA'lar olarak isimlendirilen bu RNA'lara transfer RNA, ribozomal RNA ve küçük sitoplazmik RNA'lar örnek olarak gösterilebilir.

Misal: V.1- İnsanlarda alyuvarlarda bulunan hemoglobin molekülü, kan damarlarına oksijen taşıyıcı olarak büyük öneme sahiptir. Bu molekülün iki formunu sentezleyen iki allel vardır: Hb^A ve Hb^S . İki form arasında sadece bir aminoasit bakımından farklılık vardır. İnsanlarda hemoglobin, ilk embriyoda ve fetüs döneminde ve doğum öncesinde sayısı ve cinsi değişmekle birlikte 5 ayrı globin zincirinden oluşmuştur: $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ve ξ . Yetişkinlerde iki tane α , iki tane β vardır. Normalde hemoglobin-A formunda β globin zincirinin 6. aminoasidinde glutamik asit (glu) vardır. Hemoglobin-S formunda ise aynı yerde valin (val) vardır.

Hb^S geni, orak hücre anemisine sebep olur, aynı zamanda S formunda hemoglobin sentezinden de sorumludur. A formunda hemoglobin molekülü sentezlenmesinden sorumlu olan gen bakımından homozigot bireyler ($Hb^A Hb^A$) A formunda hemoglobine sahiptir, herhangi bir anemi yoktur, hücrelerin şekli normal yuvarlaktır. Öte yandan S formunda hemoglobin sentezlenmesinden sorumlu gen bakımından homozigot bireyler ($Hb^S Hb^S$), S formunda hemoglobine sahiptir, çok ağır, genellikle ölümcül anemi söz konusudur, hücreler orak şeklindedir. Heterozigot bireyler ($Hb^A Hb^S$), hem A hem de S formunda hemoglobine sahiptir, bunlarda sadece oksijen yoğunluğu düşük olan ortamlarda orak şeklinde hücreler bulunur, anemi yoktur.

V.1.2- Pleiotropy (Çok Etkililik) ve Letal Genler

Hb^S geni gibi birden fazla özellik üzerinde etkili olan genlere pleiotropik gen adı verilir. Pleiotropik bir gen allele etkilediği bütün özellikler bakımından dominant olabilir, bütün özellikler bakımından resesif olabilir, bazılarında dominant, bazılarında resesif, bazılarında da kodominant olabilir. Hb^S geni pleiotropiye tipik bir misaldir. Gerçekten Hb^A geni, anemi bakımından allele tam dominanttır. Orak şekil bakımından bir eksik dominantlık söz konusudur. Hemoglobin molekülü bakımından ise, heterozigotlarda hem A, hem de B formunda hemoglobin molekülü olduğu için bir kodominantlıktan bahsetmek durumundayız.

Pleiotropik genlerin varlığı Mendel'in de dikkatini çekmişti. Esmer tohumlu bezelye varyetesinde çiçeklerin mor, yaprak diplerinin kırmızı renkte olduğunu gözlemleyen Mendel, bu renk özelliklerinin de tohumların esmer olmasını sağlayan gen tarafından belirlendiğini, çünkü yaptığı melezlemelerde esmer tohumlu bitkilerin daima bu renk özelliklerine de sahip olduğunu bildırıyordu.

Drosophila'da dört sırt kılının azalmasına sebep olan mutant genin yabani allele karşı dominant olduğu bulunmuştur. Yani heterozigot sineklerde sırt kılı az olmaktadır. Fakat bu gen bakımından homozigot sinekler yaşayamamakta, mutantların kendi aralarında yetiştirilmelerinden elde edilen sineklerde 2 sırt kılı az: 1 normal açılımı görülmektedir. Demek oluyor ki, sırtı kılının azlığına yol açan mutant gen pleiotropik etkilidir: sırt kılını azaltma etkisi bakımından yabani allele dominant, letal etkisi bakımından resesiftir.

Pleiotropiye diğer bir misal farelerde sarı renk ve letal etkili bir gendir. Yine kedilerde kuyruksuz oluşu geni de aynı şekilde letal etkili bir gendir. Sarı * Sarı çiftleştirmelerinden elde edilen fareler daima 2 sarı:1 yabani açılımı göstermektedir. Sarı bir fareyle yabani bir fare çiftleştirildiğinde de 1 sarı:1 yabani oranında yavrular elde edilir. Bu sonuçlara göre sarı fenotipli farelerin heterozigot olduğunu ve sarı oluşun

yabani renkli oluşa dominant olduğunu söyleyebiliriz. Sarı oluş genini $+^Y$, yabani oluş genini de $+$ olarak gösterirsek sarı * sarı çiftleşirmesinden çıkan sonucu aşağıdaki gibi açıklayabiliriz:

$$+^Y/+ \quad * \quad +^Y/+$$

$\frac{1}{4}$	$+^Y/+^Y$	homozigot sarı (letal, yaşayamıyor)
$\frac{1}{2}$	$+^Y/+$	heterozigot sarı
$\frac{1}{4}$	$+/+$	yabani renkli

Beklenen fenotipik 3:1 (genotipik olarak 1:2:1) açılımının niçin görülmediği yukarıdaki şemadan kolayca izah edilebilir. Homozigot sarılar yaşayamamaktadır. Bunların zigotik olarak varlıkları, sarı*sarı melezlemesinden gebe kalan dişi farelerin rahimlerinde yapılan tetkiklerle de desteklenmiştir; embriyoların $\frac{1}{4}$ 'ü ölü bulunmuştur (Griffith ve ark 2008).

$+^Y$ geni görülüyor ki pleiotropik etkilidir. Renk pigmentasyonu bakımından yabani alleleline dominanttır; tek dozu, rengin sarı olmasını sağlamaktadır. Ama letal etki bakımından yabani alleleline resesiftir; $+^Y$ geni bakımından homozigot fareler yaşayamamaktadır.

Kedilerde kuyruksuz Manx fenotipi de pleiotropik etkili bir gen tarafından belirlenmektedir. Manx alleli ($+^M$) bakımından homozigot kediler yaşayamamaktadır; heterozigot kediler ise kuyruksuz olmaktadır. $+^M$ allelinin tek dozu omurganın kuyruk uzantısı gelişimini engelleyerek kedinin kuyruksuz olmasına yol açmakta, homozigotlarda genin iki dozu omurga gelişimini çok daha şiddetle engellediği için embriyo ölümü gerçekleşmektedir. (Griffith ve ark 2008)

Pleiotropik etkili genlere diğer bir misal tilkilerde platin kürk rengidir. Tilkiilerde platin kürk yabani renkli kürke nazaran daha kıymetlidir. Platin kürklü tilkiler saf olarak yetiştirilememekte, platin*platin çiftleşirmelerinden elde edilen yavrular 2 platin: 1 yabani renk açılımı göstermektedir. (Düzgüneş ve Ekingen, 1983)

Mutant genlerin letal olup olmaması, genellikle içinde bulunduğu çevre şartlarına bağlıdır. Bazı genler her çevrede letal etkilidir, bazı genler ise bir çevrede letal etkili, başka bir çevrede normal yaşayabilme yetisine sahip olabilmektedir. Orak hücre anemisine yol açan gen meselâ her çevrede resesif olarak ölümcül anemiye yol açar. Tarımda yüksek verimli olmayı sağladığı için bitki ve hayvan yetiştiricileri tarafından tercih edilen birçok mutant allel, normal şartlarda yabani alleleriyle rekabet edemez ve çabucak elimine olur, bunlar ancak yetiştiricinin ihtimam gösterdiği özel koşullarda varlıklarını sürdürebilmektedir. Meselâ çok yüksek verimli bodur buğday çeşitlerinde bodur oluşu sağlayan allel, yetiştiricinin kontrollü ve ihtimamlı bakımı sayesinde varlığını muhafaza edebilmektedir.

Tersine sığırlarda bodurluk istenmeyen bir özelliktir. Ancak bu mutant gen yabani alleleline resesif olduğundan bu geni taşıyan heterozigotlar yaşamakta ve gen popülasyondan ayıklanamamaktadır. Yetiştiricilikte, bu tip genlerin, alleleline dominant olduğu veya bir entermediyerliğin söz konusu olduğu başka özellikleri de etkileyip etkilemediği araştırılır. Çünkü böyle bir fenotipi gösteren heterozigotların istenmeyen mutant alleli taşıdığı düşünülüp damızlıktan ayıklanması mümkündür.

Letaliteyle ilgili üzerinde durulması gereken diğer bir husus, resesif letal etkinin her resesif homozigotta görülmemesidir. Mutant bir allel a olsun, $A/a * a/a$ kontrol melezlemesinden %50 Aa ve %50 aa yavrularının çıkması beklenir. Mutant genlerin yaşama kabiliyetlerinde genellikle bir azalma olduğu için bu oran daimi bir şekilde, yani tesadüfe atfedilemeyecek bir şekilde %55'e %45 veya %60'a %40 olabilir.

V.1.3- Expressivity (Etki Derecesi)

Dominant bir genin belirlediği fenotip daima aynı yoğunlukta olmayabilir. Meselâ insanda kısa işaret parmaklı oluşu belirleyen gen, alleleline dominanttır. Fakat heterozigot bireylerin hepsinde kısalık aynı miktarda değildir. Bazılarında resesif normal uzunluk geninin faaliyeti bazı bireylerde daha fazla, bazılarında daha az olmaktadır. Keza insanlarda kabak başlılık geni de etki derecesinin tam olmamasına bir örnektir. Kabak başlılık geni erkeklerde alleleline dominant, kadınlarda resesiftir. Ancak bu gen bakımından heterozigot olan erkeklerde kabak başlılık aynı şekilde tezahür etmemekte, kimisinde daha az, kimisinde daha çok görülmektedir.

Etki derecesi, sadece dominant bir genin değil, herhangi bir genotipten beklenen fenotipin hangi yoğunlukta görüldüğünü ifade etmekte de kullanılır. Meselâ at gibi hayvanlarda bir deri rengi resesif bir allelin (b alleli diyelim) faaliyetiyle ortaya çıkıyorsa, b/b genotipli hayvanların hepsi aynı yoğunlukta renge sahip olmayabilir, bazı hayvanlar daha esmer, bazıları daha açık derili olabilir.

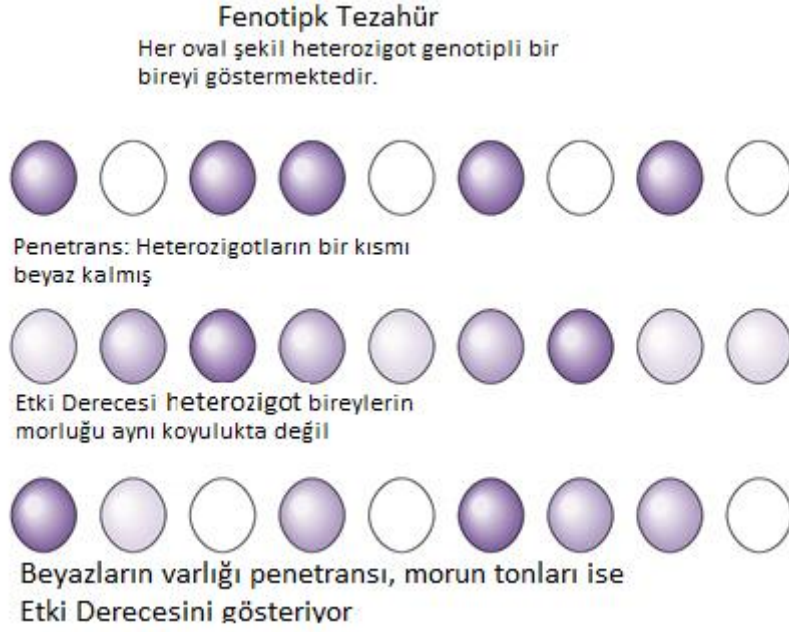
Allel genler arasındaki ilişkiyi belirleyen çeşitli faktörler vardır. Heterozigot iki bireyin birinde resesif gen daha faal ise bu farklılığa yol açan sebepler üzerinde durmak gerekir. Bireyin içinde yetiştiği çevre şartları, aynı genotipin fenotipik tezahürünün değişik derecelerde olmasına sebep olabilir. Genomun geri kalanı da belirli bir lokusta allel genler arası etkileşimi etkileyebilir. Allel olmayan genler arası etkileşimlerde ele alacağımız değiştirici genler aynı genotipin farklı derecelerde fenotip göstermesine yol açabilir.

V.1.4- Penetrance (Geçiş Kabiliyeti)

Bazı özellikler bakımından, heterozigot bireylerde dominant gen her zaman etkisini göstermez, bazı bireylerde resesif genin faaliyetine bağlı olan diğer fenotip ortaya çıkar. İnsanlarda renk körlüğü geninin eşeye bağlı ve alleleline resesif bir gen olduğunu görmüştük. Dolayısıyla bu gen bakımından heterozigot bayanların normal görüşlü olması beklenir. Fakat böyle bayanların %3'ünün renk körü olduğu belirlenmiştir. Bu durumda normal görüş geninin penetransı tam değil eksiktir; %97'dir.

Penetransın tam olmaması da, çeşitli sebeplerle ortaya çıkabilir. Aynı lokusta veya başka bir lokustaki sinsi, henüz fark edilmemiş bir mutasyon dominant genin aktive olmasını engelliyor olabilir. Genomun başka lokuslarındaki değiştirici genler, epistatik ekili genler veya önleyici genler dominant genin faaliyetini durduran bir etki yapabilir ki böyle allel olmayan genler arasındaki etkileşimler bir sonraki bahsin konusudur. Nihayet çevre şartları da penetransın tam olmamasına yol açabilir.

Geçiş Kabiliyeti ile Etki Derecesini iyi anlayabilmek ve iyi ayırt edebilmek için aşağıdaki şeklin (Şekil: V.1) yararlı olacağı düşünülmektedir.



Şekil: V.1- Penetrans ve Etki Derecesi (Griffith ve ark. 2000, syfa 124, Şekil: 4-23'ten Türkçeleştirilerek alınmıştır.)

V.2- Allel Olmayan Genler Arası Etkileşimler

Allel genler arası ilişkilerde bahsedildiği gibi, bir genin fenotip üzerindeki etkisini, alleli olmayan başka bir gen engellemek veya artırmak suretiyle etkileyebilir. Demek oluyor ki bazı durumlarda bir özellik bakımından fenotip allel olmayan genlerin birlikte etkisiyle tezahür eder. Tabii bu durumda da Mendel kurallarına göre beklenenden farklı açılma oranları ortaya çıkar. Burada böyle durumlara örnekler verilecektir. Bu başlık altında işlenecek olan epistasi, tamamlayıcı gen etkisi, çift gen etkisi, önleyici gen etkisi gibi interaktif etkiler nasıl olmakta ve nasıl tespit edilmektedir? Başka bir ifadeyle allel olmayan genlerin bir özellik bakımından fenotipi belirlemede müşterek faaliyetleri nasıl olmaktadır?

Genlerin hücre kimyasını, kodladığı enzimler üzerinden kontrol ederek fenotipi belirlediği yönünde görüşler geçen yüzyılın başlarına kadar gider. Garrod, 1900'li yılların daha başında, insanlarda alkaptonuria (ya da siyah idrar) hastalığı denilen bir hastalık üzerinde çalışmalarıyla, hücre için biyokimyasal reaksiyon zincirlerinin, interaksiyon halinde faaliyet gösteren birçok genin kontrolü altında cereyan ettiği fikrini ilk ortaya koyan araştırmacı sayılmaktadır (Düzgüneş ve Ekingen 1983). Ancak soruyu cevaplayan asıl çalışmalar, Beadle ve Tatum'un 1940'lı yıllarda mantarlarda yaptığı çalışmalarla ortaya kondu.

Ekmek küfü (*Neurospora crassa*), yabani tipin prototrof olarak, yani asgari besin ortamında yaşayabildiği bir canlı türüdür. Ekmek küfü için asgari besin ortamı, su, tuz, karbonlu enerji kaynağı olarak şeker, azot kaynağı olarak amonyum nitrat veya tartarat ve biyotin denilen vitaminden ibaret besin ortamıdır. Araştırmacılar elde ettikleri bir seri mutantın her birinde bir besin maddesi gerektiğini gördüler, yani o mutant asgari besin ortamında ihtiyaç duyduğu maddeyi kendisi yapamıyor, yaşayabilmesi için o maddenin dışarıdan ortama ilavesi gerekiyordu. Mikrobiyolojideki adıyla bu mutantlar oksotrof'tur. Gerekli maddenin sentezinin çeşitli aşamalarda engellendiği mutant tipler, araştırmanın sonucunu ortaya koyuyordu: Bir son ürünün sentezlenmesi için gerekli ara reaksiyonların her birisi bir enzimin ve dolayısıyla o enzimi kodlayan bir genin sorumluluğu altındadır. Bu genlerden birinde meydana gelen mutasyon reaksiyon zincirinin orada durmasına ve ilgili ara ürünün birikmesine yol açmaktadır. Bu çalışmalardan çıkan sonuç, özet olarak ifade etmek gerekirse, bir gen-bir enzim hipotezi şeklinde söylenebilir.

Sonradan başka organizmalarda yapılan çalışmalar, genlerin sadece enzimleri değil, diğer yapısal proteinleri ve birçok RNA'yı da kodladığı gerçeğini ortaya koydu. Bunun sonucu olarak da, bir gen-bir enzim hipotezi, rafine edilerek bir gen-bir polipeptit şeklinde genellendi. Beadle ise, önceleri "bir gen-bir enzim" hipotezi dedikleri hipotezi "bir gen-bir fonksiyon" şeklinde değiştirdi (Griffith ve ark 2008). Onun böyle yapmasının belki de bir gerekçesi, genlerin mutlaka bir RNA'ya çevrildikleri gerçeğiyle ilgilidir.

Genel olarak söylenebilir ki, bitkilerde çiçek rengi, hayvanlarda deri veya kürk rengi gibi, belirli pigmentlerin sentezini gerektiren fenotipler, bu şekilde allel olmayan genlerin birlikte etkisiyle ortaya çıkmaktadır. İki genin birlikte varlığı halinde ortaya çıkan veya bir genin varlığı halinde diğer lokustaki genlerin etkisini gösterememesi şeklinde ortaya çıkan fenotipler gibi ve daha başka interaksiyon biçimleri aşağıda ele alınacaktır.

Bir fenotipin allel olmayan genler arasındaki interaksiyon ile ortaya çıktığını nasıl anlayabiliriz? Bundan önce, farklı bir fenotip ortaya çıktığı zaman, bunu meydana getiren yeni mutant genin önceki fenotipi meydana getiren yabani genin alleli olup olmadığını anlamak gerekir. Bunu anlamak için başvurulabilecek gerçekten zahmetli yolların hepsi, melezlemeye dayanır. Yeni fenotiple yabani fenotip melezlenir, açılma yok bütün F_1 'ler meselâ yabani fenotipte ise o zaman ilk temayül yeni mutant genin resesif olduğu yönündedir. Ancak bu temayülü de test etmek gerekir. Bunun için F_1 'ler kendi aralarında melezlenerek F_2 'ler elde edilir. İlk temayül doğru ise o zaman 3 yabani:1 mutant şeklinde bir açılma beklenir.

Aralarında birinin diğerine dominant olduğu bir ilişki olan iki fenotip varsa ve mutasyonla bir üçüncü fenotip ortaya çıktıysa, önce bunun da diğer iki genin üçüncü alleli olup olmadığına karar vermek gerekir. Bunun için de yapılacak testler yine oldukça zahmetlidir. Bunun için üçüncü mutant geni homozigot olarak taşıyan bireyler elde edilmelidir. Böylece üç hatta sahip oluruz. Bu üçüncü hattın birinci hatla ve ikinci hatla melezlenmelerinden elde edilecek F_1 ve F_2 döllerine bakılır. Açılma tek lokus açılımına uygun oranlardaysa yeni mutantın da bu lokusta olduğuna karar verilir. Fakat $1*3$ ve $2*3$ melezinden elde edilecek F_1 'ler melezlendiği zaman durumun ne olacağına da bakmak gerekir. Eğer dominantlık ilişkisi $1>2>3$ şeklindeyse $(1*3)*(2*3)$ melezinden elde edilecek yavrularda $\frac{1}{2}$ 1, $\frac{1}{4}$ 2 ve $\frac{1}{4}$ 3 fenotipleri ortaya çıkacaktır.

F_2 'lerde çıkacak açılma oranları 9:3:3:1 açılmasının değişik terkipleriye o zaman yeni mutantın, aynı reaksiyon zincirinde rol alan başka bir lokusta olduğuna hükmedilir ve biraz sonra yapılacağı gibi F_2 'deki açılma oranlarına göre iki lokustaki genlerin interaksiyon biçimlerine karar verilir.

V.2.1- Tek Cinsiyette Tezahür Eden Genler

Canlılarda öyle özellikler vardır ki tek cinsiyette tezahür ederler. İkincil cinsiyet özellikleri olarak da bilinen erkeklerde kıllı oluş, dişilerde doğumdan sonra süt verme gibi özellikler böyledir. Süt verme geni boğalarda da vardır. Fakat erkeklerde onların etkisini engelleyen mekanizmalar olduğu için sadece inekler süt verir. Keza yumurta verimini ve özelliklerini etkileyen genler hem tavuklarda hem de horozlarda vardır, fakat sadece tavuklarda etkileri tezahür eder. Bu genlerin horozlarda da olduğu, hem hayvan ıslahı metotlarıyla hem de DNA dizi belirleme teknikleriyle ortaya konabilmiştir. Erkeklik özelliği deneysel olarak veya kendiliğinden kaybolmuş kimi horozların yumurtlaması da bunlarda yumurtlama geninin varlığını gösterir (Düzgüneş ve Ekingen 1983).

Burada genlerin etki sırasının önemini vurgulamak durumundayız. Cinsiyeti tayin eden genler gelişmenin erken dönemlerinde faaliyete geçmektedir. Meselâ bireyin erkek olmasını sağlayan genler, gelişim sırasında etkileri daha sonra ortaya çıkacak olan süt veya yumurta verimi genlerinin faaliyetini engelleyecek bir ortam hazırlamaktadır. Tersine bireyin dişi olmasını sağlayan genler, gelişim sırasında etkileri daha sonra ergenlik döneminde görülecek olan kıllanma gibi özellikleri sağlayan genlerin etkisini engelleyecek bir ortam hazırlar.

V.2.2- Etkisi Cinsiyetle Değişen Genler

Bazı genlerin etkisi cinsiyete göre değişir. Meselâ bir gen erkeklerde ses tonunun bas olmasını sağlarken kadınlarda soprano olmayı sağlamaktadır. Veya koyunlarda boynuzlu olma geninin erkeklerde boynuzsuz olmayı sağlayan alleleline dominant, dişilerde resesif olduğu bulunmuştur. Keza insanlarda kabak başlı olmayı sağlayan gen erkeklerde alleleline dominant, kadınlarda resesiftir.

Misal: V.2- Annesi kabak başlı normal saçlı bir kadın, babası normal saçlı kabak başlı bir erkekle evlenmiştir. Kız çocuklarının kabak başlı olma ihtimali nedir?

Kabak başlılık geni (H_1), normal saçlı olmayı sağlayan alleleline (H_2), erkeklerde dominant, kadınlarda resesif olduğuna göre, kadının kabak başlı annesi H_1H_1 genotipinde olmalıdır. O zaman normal saçlı kadın annesinden H_1 geni, normal saçlı olduğuna göre de babasından H_2 geni almıştır, yani kadının genotipi H_1H_2 şeklindedir. Kocasının babası normal saçlı olduğuna göre (H_2H_2) genotipindedir. Bu durumda adam da, kabak başlı olduğuna ve babasından normal saç geni aldığına göre, karısı gibi heterozigottur (H_1H_2). Doğacak çocuğun kız ve kabak başlı olma ihtimali $1/8$ 'dir, yani kızlar içinde kabak başlı olma ihtimali $1/4$ 'tür. Erkek çocukların kabak başlı olma ihtimali ise $3/4$ 'tür, yani çocuğun erkek ve kabak başlı olma ihtimali $3/8$ 'dir. (Pedigriyle de gösteriniz)

V.2.3- Değiştirici Genler

Bir genin alleleline karşı durumu ve hatta daha genel olarak fenotipik etkisini ifade edip edememesi, görülüyor ki, çeşitli faktörlerin etkisine bağlı olabilmektedir. Niçin bir organizma sahip olduğu genotipe karşılık gelen uygun fenotipi gösteremez? Bunun çevre şartlarının ve genomun geri kalanındaki genlerin etkisiyle olabileceğini daha önce gördük. Gerçekten genomda yer alan bazı genlerin etkisinin diğer lokuslardaki genlerin etkisine bağlı olduğu bulunmuştur. Bunlar arasında değiştirici gen etkilerinden de bahsetmek gerekir. Esas özelliği meydana getiren genin etkisini değiştirici role sahip olan bu genler, esas etkiyi yapan gen olmadığı zaman etkili olamazlar.

Değiştirici gen etkisine tipik bir misal *Drosophila melanogaster*'de sırt kılınının iki olmasını sağlayan genin etkisini değiştiren genlerin etkisidir. Yabani tipte (dd genotipli) sırt kılı dört tanedir. Mutant D geninin sırt kılınının sayısını azaltma etkisi bakımından yabani d alleleline dominant olduğu, heterozigotlarda sırt kılınının sayısının ikiye azaldığı, fakat DD genotipli homozigotların yaşayamadığı, pleiotropy bahsinde görülmüştü. Bu D geninin konumuzla ilgisi, Dd genotipli heterozigot bireylerde sırt kılı sayısının 2'den farklı olabildiği durumlardır. Sırt kılı sayısındaki varyasyonda çevre şartlarının da etkili olduğu bilinmektedir. Fakat seleksiyon çalışmalarıyla sırt kılı sayısı fazla olan hatlar elde edilmesi, genotipin de etkili olduğunu göstermektedir. Dd genotipli sineklerin aynı dış şartlarda tutulmasıyla ortaya çıkan farklılık, değiştirici genlerin etkisiyle açıklanmaktadır. Değiştirici genlerin etkisi Dd genotipli sineklerde görülmektedir; dd genotipli sineklerde sırt kılı normal dört tanedir.

Bazı köpek ve sığır ırklarında, hâkim siyah renk arasında beyaz alaca kısımların genişliği de, değiştirici genlerin etkisiyle ortaya çıkan bir varyasyon olarak düşünülmektedir. Alacalığı sağlayan gen resesif ise, değiştirici genler, resesif homozigot genotiplerde etkili olmaktadır (Düzgüneş ve Ekingen 1983).

Vurgulamak gerekirse, gerek nicel karakterlerde görülen varyasyonda, gerek nitel bir karakter üzerinde etkili dominant bir genin etki derecesindeki değişiklikte de bu değiştirici genlerin etkisi olabilmektedir.

V.2.4- Epistatik Etki (12:3:1 Veya 9:3:4)

İki lokustaki genlerin birlikte etkisine tipik misal epistatik etkidir. Bir genin etkisi başka bir lokustaki genin etkisi tarafından örtülür, örten gene epistatik gen, etkisi örtülen gene hipostatik gen denilir. Epistatik gen alleleline dominant ise, F_2 'de 12:3:1 oranı görülür. Epistatik gen resesif ise F_2 'de 9:3:4 oranı görülür.

Misal: V.3 (Düzgüneş ve Ekingen 1983'den alınmıştır)- Yaz kabaklarında meyvenin sarı oluşu yeşil oluşuna dominanttır. F_2 'de Mendel'in 3:1 açılma oranı görülür. Beyaz meyveli kabaklarla yeşil meyvelilerin melezlenmesinden de F_1 'ler beyaz, F_2 'ler de 3 beyaz:1 yeşil çıkmaktadır; beyaz yeşile dominanttır. Beyaz kabaklarla sarı kabakların melezlenmesinden F_1 'ler beyaz çıkmaktadır. Bu F_1 'lerin kendilenmesinden elde edilen F_2 bitkilerine 12 beyaz: 3 sarı: 1 yeşil meyveli döller elde edilmiştir. F_2 'de 3 beyaz: 1 sarı çıksaydı beyazın sarıya dominant olduğu, ikisinin de yeşilin allelleri olduğu, dolayısıyla 3 allelli bir gen serisinin söz konusu olduğu söylenebilirdi. Ama sonuç öyle çıkmamış, dihibrit (iki gen çiftli) bir melezlemeyi düşündürecek şekilde sonuçlar bulunmuştur. Sonuçlar, beyaz oluş lokusunda genleri B ve b, sarı oluş lokusunda da genleri G ve g olarak gösterirsek aşağıdaki gibi açıklanır:

Ebeveyn Hatları:	B/B g/g	*	b/b G/G	
	Beyaz		Sarı	
F_1	:	B/b G/g		
		Beyaz		
F_2	:	1 B/B G/G	1 B/B g/g	1 b/b G/G
		2 B/B G/g	2 B/b g/g	2 b/b G/g
		2 B/b G/G		
		4 B/b G/g		
		-----	-----	-----
		9 Beyaz	3 Beyaz	3 Sarı
				1 yeşil

Görüldüğü gibi alleleline dominant olan B geni sarı ve yeşil pigmentasyonu yapan genlerin etkisini örtmektedir. Böyle bir etki, pigment sentezi için gerekli reaksiyonlar zincirinde bir ara ürünün sentezlenmemesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu ara ürünün sentezini durdurma etkisini açıklar ki B geni yapmaktadır.

Bu misaldeki beyaz hat BBgg genotiplidir. BBGG genotipli bir beyaz hat sarı hatla ve yeşil hatla mezlenseydi F_2 'de açılma oranları nasıl olurdu? Alistırma olarak çözünüz.

Epistatik genin alleleline resesif olduğu durumlara da örnekler bulunmaktadır. Kabak örneğinde epistatik gen b geni olsaydı, yani alleleline resesif olsaydı o zaman F_2 'de açılma, melezleme şemasından takip edileceği üzere, 9 sarı:3 yeşil:4 beyaz olacaktır.

Resesif epistasiye tipik bir örnek labrador köpeklerinde sarı kıl rengidir. İki allel B ve b, köpeklerde kıl renginin siyah ve kahverengi olmasını sağlayan renk pigmenti

melanin sentezini sağlarlar. B alleli b'ye dominanttır. Bu lokustan bağımsız başka bir lokusta alleleline resesif olan e geninin varlığı B ve b'nin faaliyetini engeller; dolayısıyla genotipinde e/e olan hayvanlar sarı renkli olur. B/- e/e ve b/b e/e genotipli köpekler sarı renkli olur. Buna karşılık B/- E/- siyah, b/b E/- ise kahve renkli olur (Griffith ve ark. 2008).

V.2.5- Önleyici Gen Etkisi (13:3)

Bu durumda da dominant bir genin (meselâ A geninin) etkisi alleli olmayan bir gen (meselâ B geni) tarafından engellenir, resesif allelin (a'nın) belirlediği fenotip ortaya çıkar. F₂'de açılma oranı 13:3'tür. Bunun epistasiden farkı, önleyici genin faaliyetine bağlı üçüncü bir fenotipin söz konusu olmamasıdır.

Misal: V.4- Bir laboratuvarında birisi mor, diğeri kırmızı gözlü iki *Drosophila melanogaster* hattı melezlenmiş ve F₁'ler kırmızı gözlü çıkmıştır. Kırmızı göz geninin, mor göz geninin resesif alleli olduğu bilinmektedir. Bu kırmızı F₁'lerin kendi aralarında melezlenmesinden elde edilen döllerin 13/16'sı kırmızı, 3/16'sı mor çıkmıştır. O zaman bu sonucu açıklamak için ne yaparsınız?

Bu kırmızı F₁'lerin kendi aralarında melezlenmesinden 13 kırmızı:3 mor açılımı olmuştur. Oysa mor gözlü hattın diğeri kırmızı hatlarla melezlemelerinde F₁'ler hep mor, F₂'ler 3 mor:1 kırmızı çıkmaktadır. Burada başka bir lokustaki bir önleyici genin etkisinden şüphelenmek durumundayız. 13:3 oranı zaten bu şüphemizi desteklemektedir. Durum şöyle açıklanabilir: A geni, alleleline dominant önleyici gen olsun. B geni mor, b geni de kırmızı göz rengini belirlesin.

Ebeveynler:	AA bb	* aa BB		
	Kırmızı	Mor		
F ₁	Aa Bb			
	Kırmızı			
F ₂	4 AaBb	2 Aabb	2 aaBb	1 aabb
	2 AaBB	1 AAAb	1 aaBB	
	2 AABb			
	<u>1 AABB</u>			
	9 kırmızı	3 Kırmızı	3 Mor	1 Kırmızı

Benzer bir durum tavuklarda görülmüştür (Düzgüneş ve ark. 1983'den alınmıştır): Leghorn ırkı tavuklar beyaz renklidir. Bunlar renkli bir ırkla melezlendiğinde F₁'ler beyaz olmakta, F₂'lerde de normal 3 beyaz:1 renkli açılımı olmaktadır. Bu durumda beyaz renkli oluş geni, renkli oluşu sağlayan alleleline dominanttır. Buna karşılık Plymouth ırkının beyaz bir varyetesi renkli bir varyeteyele birleştirildiğinde F₁'ler renkli olmaktadır, F₂'ler ise 3 renkli:1 beyaz olmaktadır. Buna göre bu ırkta da beyaz renk resesif görünmektedir. Yani beyaz oluş bir ırkta dominant, diğeri ırkta resesif midir? Durumun böyle olmadığı beyaz Leghornlarla beyaz Plymouthların melezlenmesinden elde edilen F₂'lerden anlaşılmıştır. Bu çiftleştirmeden elde edilen F₁'ler beyaz, F₂'ler ise 13 beyaz:3 renkli bulunmuştur. F₂'de görülen bu açılım oranı, önleyici gen etkisine göre beklenen açılımdır. Legornlarda renk geni vardır ve bu diğeri ırklarda olduğu gibi beyaz oluşu dominanttır; fakat başka lokustaki bir gen tarafından etkisi önlenmektedir. Nitekim bu genin bulunmadığı ırklarda renkli oluş geninin etkisi ortaya çıkmaktadır. Alleline

dominant olan bu önleyici geni E, renk lokusundaki renkli oluşu sağlayan alleli de R ile gösterirsek, legornların genotipi E/E R/R olmalıdır. Beyaz plymouthların genotipi o zaman e/e r/r olacak demektir. Legornlarla bu beyaz plymouthların melezlenmesinden elde edilen sonuçlar şematik olarak şöyle açıklanabilir:

Ebeveynler:	EE RR	* ee rr	F ₁ : Ee Rr		
	Beyaz	Beyaz	Beyaz		
F ₂	:	4 Ee Rr	2 Ee rr	2 ee Rr	1 ee rr
		2 Ee RR	1 EE rr	1 ee RR	
		2 EE Rr			
		<u>1 EE RR</u>			
		9 Beyaz	3 Beyaz	3 Renkli	1 Beyaz

V.2.6- Tamamlayıcı Gen Etkisi (9:7)

Bu durumda fenotip, ancak allel olmayan iki genin birlikte olması halinde tezahür eder. Bu genlerden birisi yoksa fenotip oluşmaz. Farklı lokuslardaki iki dominant gen birbirlerinin etkisini tamamlamaktadır. Çan çiçeği bitkisini iki beyaz varyetesi melezlenmiş, F₁'ler mavi çiçekli olmuş, bunlarında kendi aralarında yetiştirilmelerinden elde edilen F₂'lerde 9/16 oranında mavi, 7/16 oranında beyaz çiçekler elde edilmiştir. F₂'deki bu açılma oranları da allel olmayan iki dominant genin birer veya ikişer dozda bir arada bulunduğu genotiplerin mavi çiçekli olduğunu göstermektedir:

Ebeveynler	RR tt	* rr TT	→	F ₁ : Rr Tt	→	F ₂ 1RR TT	1RR tt	1 rrTT	1 rr tt
	Beyaz	Beyaz		Mavi		2 Rr TT	2 Rr tt	2 rrTt	
						2 RR Tt			
						<u>4 Rr Tt</u>			
						Mavi	beyaz	beyaz	beyaz

Moleküler seviyede tamamlayıcı gen etkisi, düzenleyici bir genle, asıl renk maddesini sentezlemekten sorumlu operatör genin birlikte var olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. R geni, T geninin aktive olmasını sağlayan bir protein sentezinden sorumludur. Bu protein T geninin transkribe olmasını sağlamakta ve renk pigmentasyonu olmaktadır. R geninde bir mutasyonla ortaya çıkan r geninin homozigot olduğu durumlarda düzenleyici protein sentezlenmemektedir; T geninde bir mutasyonla ortaya çıkan t geni de pigmentasyonu sağlayacak mRNA'yı sentezleyememektedir. Çift mutasyon halinde de yine beyaz fenotip ortaya çıkmaktadır. (Griffith ve ark, 2008).

Kültüre alınmış bitki ve hayvanların bazen yabani atalarındaki fenotipleri göstermeleri (Atavizm) bu tip tamamlayıcı gen etkileriyle de açıklanmaktadır. Yabani formlardaki fenotipler iki veya daha fazla gen bir aradayken ortaya çıkmakta, bu genlerden her birisi bir kültür formunda mutasyona uğrayarak kaybolmaktadır. Sonra kültür formları arasındaki melezlemelerle bu genler yabani formlardaki gibi bir araya gelebilmekte ve böylece atavizm vuku bulmaktadır. (Düzgüneş ve Ekingen 1983).

Misal: V.5- Üçgül (*Trifolium pratense*), bitkisinin bazı varyeteleri yüksek bazı varyeteleri ise düşük oranda siyanür ihtiva ederler. Genel olarak yüksek siyanürlü varyetelerle düşük siyanürlü varyetelerin melezlenmesinden elde edilen F_1 'ler yüksek siyanürlü olmaktadır; bunların kendilenmesinden elde edilen F_2 'ler ise 3 yüksek:1 düşük açılımı göstermektedir. Yani düşük siyanürlü oluşu sağlayan gen alleleline resesiftir. Fakat bir denemede iki düşük varyetenin melezlenmesinden elde edilen F_1 'ler yüksek siyanürlü olmuş, F_2 'ler ise 9 yüksek:7 düşük açılımı göstermiştir. Durumu nasıl açıklarsınız?

9:7 açılımı tamamlayıcı gen etkisi olduğunu göstermektedir. Biyokimya araştırmaları, siyanürün özel bir enzimin özel bir ana hammadde (cyanogenic flucoside) üzerine katalitik etkisiyle meydana geldiğini göstermiştir. Ana hammaddenin sentezlenmesinden sorumlu gen (A), alleleline (a) dominanttır. Özel enzimin sentezlenmesinden sorumlu gen (B) de alleleline dominanttır. Yüksek siyanürlü varyeteler AABB genotipinde, düşük siyanürlü varyeteler de genellikle aabb genotipindedir. Tabiatla daha nadir olduğu düşünülen AAbb genotipindeki varyeteler, hammadde sentezlenmekle birlikte onu dönüştürecek enzim sentezlenmediği için, yine nadir olan aaBB genotipliler ise, enzim sentezlenmekle birlikte hammadde olmadığı için düşük siyanürlü olmaktadır. İşte düşük siyanürlü bu nadir genotipli varyetelerin melezlenmesinden elde edilen F_1 'ler, hem hammaddeyi sentezleyen A genine, hem de enzimi sentezleyen B genine birer dozda da olsa sahip oldukları için yüksek siyanürlü olmaktadır. F_1 'ler diheterozigot AaBb genotipindedir. Bunların kendilenmesinden elde edilen F_2 'lerde de B geni A geninin etkisini tamamladığından 9/16 oranında yüksek fenotipli, toplam 7/16 oranında, ne A ve ne de B olmayan genotipler de, düşük fenotipli olmaktadır.

Tamamlayıcı gen etkisi ve diğerlerinde, dihibrit F_2 'lerdeki açılma oranları, görüldüğü gibi, klasik Mendel açılma oranı olan 9:3:3:1 oranının modifikasyonlarıdır. İki lokustaki genlerin birlikte etkisi nasıl oluyorsa oranlar da ona göre ortaya çıkmaktadır. Meselâ iki lokusta resesif mutasyonlar ancak bir araya geldikleri zaman etkili olabilir, meselâ letal etki ortaya çıkabilir. Buna çift mutant letalitesi denir. Bu durumda mutant hatların melezlenmesinden (RR tt * rr TT) elde edilecek F_2 'de çift mutantlar yaşayamayacak ve açılma oranı 9:3:3 olacaktır.

V.2.7- Çift Gen Etkisi (15:1)

9:3:3:1 açılma oranının diğer bir modifikasyonu 15:1 şeklinde ortaya çıkar. Bu durumda iki genden birisinin varlığı fenotipin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Çift mutant letalitesi olarak gördüğümüz örnek de aslında çift gen etkisine bir misaldir. Yaşama fenotipi bakımından R ve T genlerinden birisini bir dozda mevcudiyeti yaşamayı sağlamaktadır ki bunların oranı 15/16'dır. Çift mutantlar (rr tt) yaşayamamaktadır ki bunların oranı da 1/16'dır.

Çift gen etkisine diğer bir misal çoban kesesi (*Bursa sinovialis*) bitkisinde kapsül şeklidir. Üçgen kapsüllü bir varyeteye topaç şeklinde kapsüllü bir varyete melezlendiği zaman F_1 'ler üçgen kapsüllü olmaktadır. Bunlardan elde edilen F_2 'lerde, kapsül şekli bakımından açılma 15 üçgen:1 topaç şeklindedir. Burada da iki lokustaki genleri D_1 ve d_1 , D_2 ve d_2 olarak gösterirsek, üçgen kapsül fenotipli varyetenin $D_1D_1 D_2D_2$ genotipli, topaç kapsül fenotipli varyetenin de $d_1d_1 d_2d_2$ genotipli olması gerekir. Bunların

melezlenmesinden elde edilen F_1 'ler $D_1d_1 D_2d_2$ genotipli ve üçgen kapsül fenotipli olacaktır. F_2 'lerde de genotipinde D_1 ve D_2 genlerinden en az birisini bir veya iki dozda taşıyan 15/16 oranındaki bitkiler, üçgen kapsül fenotipli, 1/16 oranındaki $d_1d_1 d_2d_2$ genotipliler de topaç kapsüllü olacaktır.

İki lokustaki genlerin birlikte etkisine örnek olarak verdiğimiz durumları aşağıdaki gibi bir tablo halinde özetleyebiliriz. Bu örnekler dışında da birçok durum söz konusu olabilir. Ancak bunlardan bazılarında çalışma problemleri arasında yer verilmiştir.

Tablo: V.1- Allel Olmayan Genler Arası Etkileşimlere İlişkin Bazı Durumlar			
Etkileşimin Tipi	F_1	F_2	F_2 'de fenotip sayısı
Etkileşim Yok	Tek Fenotip	9:3:3:1	Dört Fenotip
Tamamlayıcı Gen	Tek fenotip	9:7	İki Fenotip
Resesif Epistasi	Tek Fenotip	9:3:4	Üç Fenotip
Dominant Epistasi	Tek Fenotip	12:3:1	Üç Fenotip
Önleyici Gen Etkisi	Tek fenotip	13:3	İki Fenotip
Çift Gen Etkisi	Tek Fenotip	15:1	İki Fenotip

V.3- Çalışma Problemleri

IX.1. Doğacak bir çocuğun kan grubunun A, B, 0 ve AB olma olasılıkları eşitse; bu çocuğun ebeveynlerinin kan grubu genotipleri aşağıdakilerden hangisi olabilir?

- a) $I^A i \times I^A i$ b) $I^A i \times I^B i$ c) $I^A I^B \times I^B i$ d) $I^A I^B \times ii$ e) $I^A I^A \times ii$

IX.2. Akşamsefalarında kırmızı ve beyaz çiçek rengini belirleyen genler arasında entermediyerlik söz konusu olup heterozigot genotipli bitkiler pembe olmaktadır. Pembe çiçekler ile pembe çiçeklerin melezlenmesinden meydana gelecek döller arasında kırmızı çiçeklilerin oranının ne olması beklenir?

- a) 0 b) %25 c) %50 d) %75 e) %100

IX.3. Fasulyelerde çiçek rengi iki lokusta (A ve B) kontrol edilmekte olup çiçek rengi mor, sarı ve beyaz olabilmektedir. Genotipte A alleli olduğu zaman çiçek rengi oluşmakta olup B- genotipli çiçekler mor, bb genotipliler ise sarı olmaktadır. Diğer lokusa bakılmaksızın aa genotipli çiçekler beyaz olmaktadır. Diheterozigot genotipli fasulyelerin kontrol melezlemesine tabi tutulması sonucu nasıl bir fenotipik açılma meydana gelir?

- a) 9 mor; 3 beyaz; 4 sarı b) 12 mor; 3 beyaz; 1 sarı c) 1 mor; 2 sarı; 1 beyaz
d) 9 mor; 3 sarı; 4 beyaz e) 1 mor; 1 sarı; 2 beyaz

IX.4. Tilkilerde kürk rengi tek lokusta bir çift gen tarafından belirlenmekte ve kürk rengi platin veya renkli olmaktadır. Platin renkli olmayı sağlayan "R" geni alleleline tam dominant olup aynı zamanda semi-letal (yarı öldürücü) etkiye sahiptir. Platin renkli tilkilerin kendi aralarında çiftleştirilmesi sonucunda 60 yavru meydana gelmiş ise bu döllerde nasıl bir fenotipik açılma olmasını beklersiniz?

- a) 30 platin, 30 renkli b) 45 platin, 15 renkli c) 30 platin, 15 renkli
d) 40 platin, 20 renkli e) Hepsi platin

IX.5. Allelleri arasında kodominant kalıtım olan bir özellik bakımından iki farklı varyete melezlenmiş ve F_1 döllerini kendilenerak F_2 döllerini meydana gelmiştir. Buna göre aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- a) F_1 döllerinin genotipleri aynı fakat fenotipleri farklıdır.
b) F_1 'de gözlenen fenotipik varyasyon F_2 'den daha yüksektir.
c) F_2 'de 3:1 genotipik açılma oranı meydana gelir.
d) F_2 'de 3:1 fenotipik açılma oranı meydana gelir.
e) F_2 'de 1:2:1 fenotipik açılma oranı meydana gelir.

IX.6. AB Rh- olan bir kadın ile A Rh- olan bir erkek (babası 0 kan grubundan olan) evlenmiştir. Bu evlilikten meydana gelebilecek bir çocuğun fenotipi hakkında ne söylenilebilir?

- a) 0.25 A, 0.25 AB, 0.50 B b) 0.50 A, 0.25 AB, 0.25 B c) 0.25 A, 0.50 AB, 0.25 B
d) 0.50 A, 0.25 AB, 0.25 0 e) 0.25 A, 0.50 AB, 0.25 0

IX.7. Farelerde kürk rengi iki lokusta (A ve R) kontrol edilmekte olup kürk rengi gri (agouti), siyah ve albino olabilmektedir. Sadece A alleli olduğu zaman pigment üretimi olur; diğer lokusa bakılmaksızın aa genotipli bireylerde renk oluşmaz (albino). Renk oluşumu R ve r allelleri ile belirlenmekte ve R- genotipli bireyler gri, rr genotipliler ise siyah kürk rengine sahip olmaktadır. Diheterozigot genotipli farelerin kendi aralarında çiftleştirilmesi sonucu nasıl bir fenotipik açılma meydana gelir?

- a)9 gri; 3 siyah; 4 albino b)12 gri; 3 albino; 1 siyah c)9 gri; 3 albino; 4 siyah
d)1 gri; 1 siyah; 2 albino e)2 gri; 1 siyah; 1 albino

IX.8. Bir bitki türünde kırmızı renk hem A hem de B lokusunda en az bir tane dominant allel bulunduğunda meydana gelmekte aksi halde çiçek rengi beyaz olmaktadır. Beyaz x Beyaz melezlenmesinden elde edilen F₁ döllerinin tümü kırmızı renkte olmuş ve kendilenmiştir. F₂ döllerinde nasıl bir fenotipik açılma beklersiniz?

- a)10 kırmızı; 6 beyaz b)13 beyaz; 3 kırmızı c)12 kırmızı; 4 beyaz
d)9 kırmızı; 7 beyaz e)15 kırmızı; 1 beyaz

IX.9. Kendilendiklerinde 12:3:1 fenotipik açılması veren bireylerle yapılacak kontrol melezlemesinden elde edilmesi beklenen fenotipik açılma oranı aşağıdakilerden hangisi gibi olabilir?

- a)9:3:3:1 b)9:3:4 c)1:1:1:1 d)9:7 e)2:1:1

1. Yedinci sorudaki kalıtım kalıbı için aşağıdaki isimlerden hangisi doğrudur?

- a)Çift Gen b)Örtücü Gen c)Tamamlayıcı Gen
d)Resesif Epistasi e)Dominant Epistasi

IX.10. Bir çiçekte çiçek rengi mor, sarı ile beyaz olabilmekte ve genler arasında dominant epistatik etki bulunmaktadır. AAbb x aaBB melezlemesi yapılmış ve F₁ bitkileri kendilenmiştir. F₂ bitkilerinde nasıl bir fenotipik açılma beklersiniz?

- a)12.3:1 b)9:3:3:1 c)9:3:4 d)9:7 e)1:2:1

IX.11. R geninde veya T geninde tek başına mutasyon yabani fenotipi engellemektedir. Ancak hem R hem de T'de mutasyon yine yabani fenotipi ortaya çıkarmaktadır. Bu durumda F₂'de 10 yabani:6 mutant fenotipte olmaktadır. Durumu şematik olarak açıklayınız.

IX.12. A geni a alleleline dominant ve B lokusunda genler üzerinde epistatik etkiye sahiptir. B lokusunda B ve b allelleri arasında kodominantlık olduğuna göre, AABB * aabb melezlemesinden F₂'de nasıl bir açılma beklersiniz?

V.14- Bateson 1905 yılında bezelyelerle yaptığı denemelerde, iki beyaz çiçekli bezelye varyetesini melezlemiştir. F₁'ler mor çiçekli çıkmıştır. İki beyaz varyetenin melezlenmesiyle mor renk pigmentasyonunun sağlayan ve allel olmayan genlerin birbirlerinin etkisini tamamladığı varsayımına göre F₂'de nasıl bir açılma oranı beklersiniz?

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.

BÖLÜM ALTI

CİNSİYETE BAĞLI ÖZELLİKLER

VIII.1- Cinsiyet Kromozomları Ve Cinsiyetin Belirlenmesi

Önceki bölümlerde ele alınan özellikleri determine eden genlerin bulunduğu kromozomlar, “nizami” kromozomlardı (Griffith ve ark. 2008), bunlara **otozomlar** denilir. Bir canlının sahip olduğu genlerin tamamına genom adı verilir. Genomun büyük bir bölümünü, otozomal genler, yani bu otozomlar üzerinde bulunan genler teşkil eder.

Hayvanların ve iki cinsiyetli çoğalan bitkilerin birçoğunda otozomlar yanında bir çift daha kromozom vardır ki bunlara **cinsiyet kromozomu** denir. Bu türlerin hemen tamamında cinsiyet, bu cinsiyet kromozomları tarafından belirlenir. Bunlar da, gamet teşekkülü esnasında, otozomlar gibi, Mendel'in açılma kuralına uygun hareket ederler. Ancak bu kromozomlar üzerindeki genlerin açılma oranları, biraz sonra ele alınacağı gibi, otozomal genlerdekinden genellikle farklı olur.

Meselâ insanda 46 adet kromozom vardır: 44 adet otozom, 2 adet cinsiyet kromozomu. Birey anne ve babasından aynı cinsiyet kromozomunu almışsa, yani cinsiyet kromozomlarının ikisi de X ise dişi olur, babadan Y gelmişse erkek olur. Sitogenetik gösterimle dişiler 22AA+XX, erkekler 22AA+XY olur. Y kromozomunda erkekliği belirleyen genetik materyal vardır. Erkeklerde X ve Y kromozomları, meyoz bölünme esnasında homolog kromozomlar gibi eşleşirler; fakat aralarında parça değiş tokuşu olmaz; çünkü gerçekten homolog bölgeleri çok azdır.

Drosophila'da da genom benzer şekilde dişilerde 3AA+XX, erkeklerde 3AA+XY şeklinde gösterilebilir. Erkeklerde tek X kromozomu vardır. İnsanda Y kromozomu erkekliği belirleyici role sahip olduğu halde *Drosophila*'da Y'nin erkeklik rolü yoktur. Otozomlardaki bazı genlerin erkekliği belirleyici rolleri olduğu bugün bilinmektedir. X kromozomu ise dişiliği belirleyici role sahiptir. Cinsiyet *Drosophila*'da X kromozomların sayısının otozomlara oranıyla belirlenir. Cinsiyetin bu şekilde bir oranla (X kromozomunun sayısı / otozomların sayısı) belirlenmesi, **genetik denge teorisi** olarak bilinir.

Morgan'ın öğrencilerinden Bridges tarafından *Drosophila*'da yapılan çalışmalarla 1922'de ortaya konan bu teoriye göre, X kromozomu üzerinde dişiliği belirleyen genler, otozomlar üzerinde de erkekliği belirleyen genler bulunmaktadır. Diploit sinekler normal dişi olmakta, fakat X kromozomunun sayısında bir adet azalma, X/A oranını 0.5 yapmakta ve böyle diploitlerin erkek olmasına yol açmaktadır. Triploit (her kromozomdan üç tane) sineklerde ise X kromozomunun bir azalması X/A=2/3 oranına yol açmakta ve böyle sinekler intersex olmaktadır. Triploit bir sinekte 3 değil de 4 X varsa X/A oranı 1'den büyük olmaktadır, Bridges bunları üstün dişi, X/A oranı 0.5'ten de küçük olanları da üstün erkek olarak isimlendirmiştir.

Canlılarda eşeyin belirlenmesine ilişkin çok farklı mekanizmalar vardır. Bazı halkalı solucan türlerinde vücuttaki halka sayısına göre cinsiyet belirlenebilmektedir. Tek hücrelilerde, hatta bazı bakteri türlerinde erkekli dişili çoğalmanın ilkel hali denilebilecek mekanizmalar vardır ki bunlar ileride DNA ile ilgili bölümlerde ele alınacaktır. Çeşitli organizmalarda cinsiyet farklılığını belirleyen faktörlerle ilgili özet bilgi Düzgüneş ve Ekingen (1983), sayfa:74-80'de bulunabilir. Bu bölümde esas konumuz, cinsiyet kromozomu üzerinde bulunan genler tarafından belirlenen özelliklerin kalıtımı olduğundan cinsiyet kromozomu ile eşeyin belirlendiği canlılar ele alınacaktır. Bu gibi erkekli dişili çoğalan diploit canlı popülasyonlarına **Mendel Popülasyonları** denilmektedir (Düzgüneş ve Ekingen 1983). Bunlar arasında da erkeklik dişilik mekanizmaları bakımından aşağıda özetlenen farklılıklar söz konusudur:

Meyoz bölünme esnasında bütün gametlerine aynı cinsiyet kromozomunu veren cinsiyet homogametik, farklı cinsiyet kromozomu veren cinsiyet ise heterogametik olarak isimlendirilir. Buna göre insanda ve *Drosophila*'da dişiler homogametik, erkekler heterogametiktir.

Tavuklarda ve güve denilen kelebekte, insan ve *Drosophila*'dakinin aksine dişiler heterogametiktir. Bunlarda cinsiyet kromozomları Z ve W harfleriyle gösterilir. Tavuklar ZW, horozlar ZZ genotiplidir.

Cinsiyet kromozomları üzerinde de, otozomlarda olduğu gibi, çeşitli özelliklerin şu veya bu fenotipte olmasını determine eden genler bulunur. İnsanda X kromozomu üzerinde cinsiyetle ilgisi olmayan özellikler bakımından fenotipi belirleyen birçok gen vardır. X'e göre çok daha küçük olan Y kromozomunda ise çok daha az sayıda genin fonksiyonu belirlenmiştir. Bunlar da insanda daha çok erkeklik ve sperma özellikleriyle ilgili genlerdir.

VIII.2- Cinsiyete Bağlı Döle Geçiş Kalıpları

Sitogenetikçiler X ve Y kromozomlarını homolog olan ve olmayan kısımlara ayırır. Bir misal olarak yine insanları alalım. X kromozomunda genlerin çoğunun bulunduğu farklı bölgelerin Y kromozomunda karşılığı yoktur. Bu yüzden erkeklerin hücrelerinde X kromozomunun bu farklı bölgelerindeki genlerden birer kopya var demektir ki, bu yüzden bu genlere hemizigot (yarı zigot) denir. X kromozomunun farklı bölgeleri yüzlerce gen bulundurur; bunların çoğu cinsiyet fonksiyonunda rol almazlar ve insanda cinsiyetle ilgisi olmayan birçok özelliği etkilerler. Y kromozomu sadece birkaç düzine gen bulundurur. Bunların bazısının X kromozomunda karşılığı vardır, fakat çoğunun yoktur. Bu ikinciler erkek cinsiyet fonksiyonunda rol alırlar. Bunlardan birisi SRY, erkekliğin kendisini tayin eder. Diğerlerinin birçoğu da erkeklerde sperma üretimi için gereklidir.

İnsan X ve Y kromozomları, birisi kromozomların bir ucunda diğeri diğeri ucunda olmak üzere iki kısa homolog bölgeye sahiptir. Bu bölgeler, homolog oldukları anlamında, otozomlar gibi hareket ettikleri anlamında, **pseudo otozomal bölgeler 1 ve 2** olarak isimlendirilirler

(Griffith ve ark 2008). Bu eş bölgelerin birisi veya her ikisi meyoza eşleşir ve parça değiş tokuşu yapar. Bu sebeple X ve Y kromozomları eşler olarak hareket eder ve spermilere eşit sayıda açılır.

Damarlı bitkiler bir seri seksüel düzenlemeye sahiptir. İki evcikli türler, hayvanlar gibi, sadece yumurta bulduran çiçekler taşıyan dişi ve sadece polen (çiçek tozu) keseleri (anter) bulduran çiçekler taşıyan erkek bitkileriyle seksüel dimorfizm gösterir. Hepsisi değilse bile bazı iki evcikli bitkiler, bitkinin cinsiyeti ile ilişkili (ve hemen tamamen belirleyici) özdeş olmayan bir kromozom çiftine sahiptir. Bu türlerin büyük kısmı bir XY sistemine sahiptir. Mesela iki evcikli *Melandrium album* bitkisi her hücresinde 22 kromozoma sahiptir: 20 otozom artı 2 cinsiyet kromozomu, XX dişileri, XY erkekleri gösterir. Diğer iki evcikli bitkiler belirgin bir özdeş olmayan kromozom çiftine sahip değildir ama bunlar da muhtemelen görsel olarak ayırt edilemese de cinsiyet kromozomuna sahiptir (Düzgüneş ve Ekingen 1983).

Cinsiyet kromozomu üzerindeki genler tarafından determine edilen özelliklere **cinsiyete bağlı özellikler** denir. Gamet teşekkülü esnasında, cinsiyet kromozomları da otozomlar gibi hareket ederler. Ancak bunlar üzerindeki genlerin kontrol ettiği özellikler bakımından fenotipik açılma oranları, otozomlardakinden genellikle farklıdır; çünkü açılma oranları erkek ve dişilerde her zaman aynı olmaz; resiprokal melezlemelerden genellikle farklı sonuçlar çıkar. İnsanlarda Y kromozomu üzerindeki genler, sadece babadan oğula geçtikleri için, dişilerde bu özellikler bakımından varyasyon görülmez.

VIII.3- Cinsiyete Bağlı Özelliklerin Kalıtımı

Morgan *Drosophila* ile yaptığı çalışmalarda X kromozomu üzerindeki genler tarafından determine edilen birçok özellik buldu. Bunlardan birisi göz rengidir. Göz rengi kırmızı bir hatla, göz rengi mutant beyaz olan bir hattı melezleyen Morgan, resiprokal melezlemeden farklı sonuçlar elde etti. Kırmızı dişilerle beyaz erkekleri melezlediğinde F₁'in tamamı kırmızı çıktı. Buna göre göz renginin kırmızı oluşu beyaz oluşuna dominanttı. Fakat dişileri mutant hattan, erkekleri normal hattan aldığında, F₁ dişilerinin tamamı kırmızı, erkeklerinin de tamamı beyaz olmuştu:

(1)

Kırmızı dişi x Beyaz erkek

F₁: Bütün dölleri kırmızı

(2)

Beyaz dişi x Kırmızı erkek

F₁: Dişiler kırmızı, Erkekler beyaz

(1) Numaralı melezlemeden elde edilen F₁ dişileri resesif erkeklerle geriye mezlelendiğinde dişilerin yarısı kırmızı yarısı beyaz, erkeklerin de yarısı kırmızı, yarısı beyaz çıkmıştı. Resiprokal melezleme yapılırken (yani F₁ erkekleri mutant dişilerle mezlenince), dişi dölleri tamamı kırmızı, erkeklerin de tamamı beyaz olmuştu:

(3)

Kırmızı F₁ dişileri x Beyaz erkekler

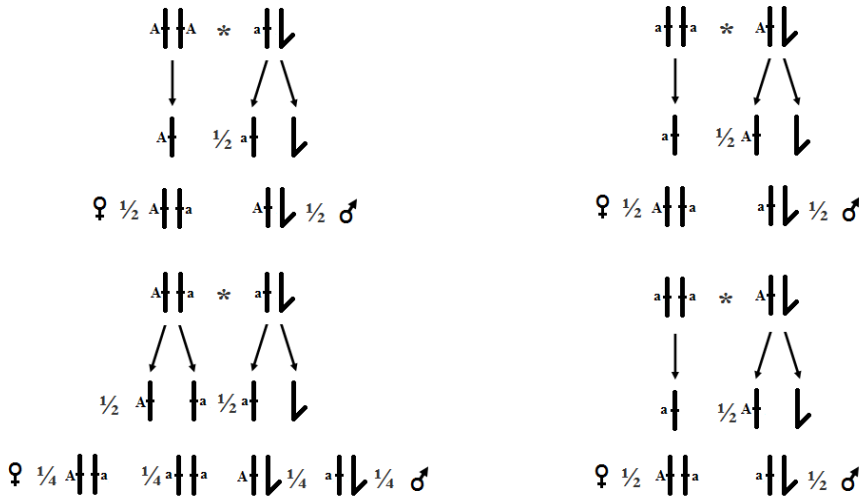
1/4 dişi kırmızı, 1/4 erkek kırmızı
1/4 dişi beyaz, 1/4 erkek beyaz

(4)

Kırmızı F₁ erkekleri x Beyaz dişler

1/2 dişi kırmızı, 1/2 erkek beyaz

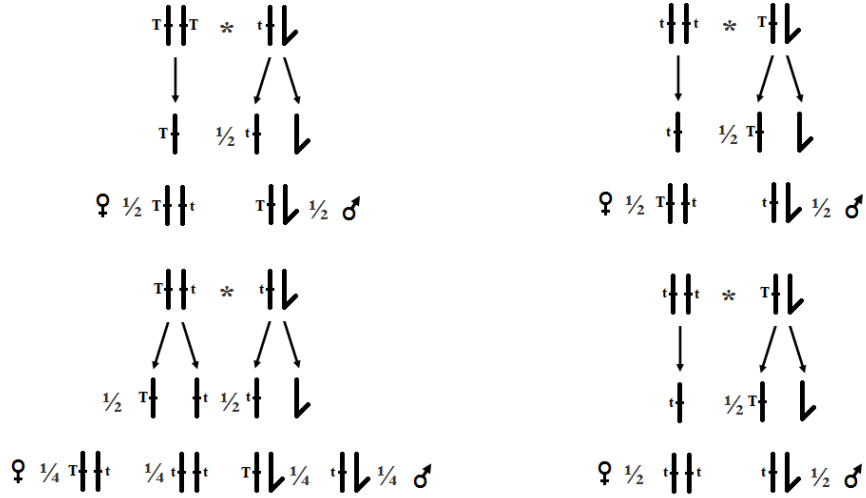
Cinsiyet kromozomlarının ebeveynden döle geçişiyle yukarıdaki sonuçların paralellliğini şematik olarak görmek mümkündür¹:



Misal: VIII.1- *Drosophila*'da kılılı kanatlı oluşu sağlayan mutant gen, normal kanatlı oluşu sağlayan alleleline dominanttır. Kılılı kanatlı safhattan dişilerle normal kanatlı safhattan erkekler çiftleşince F₁'lerin tamamı kılılı kanatlı çıkmış, resiprokal melezlemeden ise F₁ dişileri kılılı kanatlı, erkekleri normal kanatlı çıkmıştır. a) Cinsiyete bağlılıktan söz eder misiniz? Niçin? Şematik olarak açıklayınız. b) Kılılı kanatlı F₁ dişileri normal erkeklerle geriye melezlenince çıkacak döller hangi oranlarda hangi fenotiplerde beklenir? Kılılı kanatlı erkekler, normal dişilerle çiftleştirilirse durum ne olur? Açıklayınız.

- a) Resiprokal melezlemede F₁ erkeklerinin bir genotipte dişilerinin diğer genotipte olması bu genlerin X kromozomu üzerinde olduklarını, yani cinsiyete bağlı olduklarını gösterir. Şematik olarak Kılılı kanatlı (TT) safhattan dişilerle normal kanatlı (t-) erkeklerin çiftleşmesi ve resiprokal çiftleşmeler aşağıdaki gibi gösterilebilir. Sorunun b) şıkkı da hemen alttaki şekillerde gösterilmiştir.

¹ Burada kromozomlar X ve Y harfleriyle, genler de bunun üzerinde A ve a harfleriyle gösterilmiştir. Birçok kaynaktaki X kromozomu | şeklinde bir çizgi olarak, Y kromozomu da L şeklinde gösterilir. Genler de bu çizgiler üzerinde yatay çizgilerle gösterilir.



Cinsiyete bağlı kalımdan dolayı, döl generasyonunda iki cinsiyette ve resiprokal melezlemelerde farklı fenotipik oranlar ortaya çıkar. Kıllı kanatlı F₁ dişileri normal erkeklerle geriye melezlenince dişilerin de erkeklerin de yarısı kıllı kanatlı, yarısı normal olur. Kıllı kanatlı erkekler, normal dişilerle çiftleştirilirse, a) şikkındaki resiprokal melezleme sonuçlarıyla aynı şekilde, dişilerin tamamı kıllı kanatlı, erkeklerin tamamı ise normal olur.

VIII.4- İNSANDA EŞEYE BAĞLI KALITIM

X Kromozomundaki Genlerin Kontrol Ettiği Karakterler

X'e bağlı ve bizim bilmemiz gereken iki karakter vardır. Bunlar:

1. Renk körlüğü (r)
2. Hemofili hastalığıdır, (h)

1. Renk körlüğü: Kırmızı, sarı, yeşil gibi renkleri ayırt edememe hastalığıdır. Kalıtsal bir karakter olup, oğul döllere aktarılabilir. Alleline resesif bir gen tarafından belirlenir. Şimdilik tedavisi yoktur.

2. Hemofili hastalığı: Kanın pıhtılaşmaması hastalığıdır. Bu hastalık dişi bireylerde öldürücüdür. Bu da alleleline resesif bir gen tarafından kontrol edilir. Bu hastalığın da şu ana kadar tedavisi bulunamamıştır.

Y Kromozomundaki Genlerin Kontrol Ettiği Karakterler

Bu karakterleri oluşturan genler Y kromozomunda olduğu için bu karakterler sadece erkek bireylerde tezahür eder. Çünkü dişilerde Y kromozomu yoktur. Örnek:

- Kulak kıllılığı

- İkinci ve üçüncü ayak parmaklarının bitişik olması
- Balık pullu oluş

Hem X Hem Y ile Aktarılanlar:

X ve Y kromozomunun homolog bölgesindeki genlerle aktarılırlar. Bunların kalıtımı, otozomlardaki normal karakterler gibidir. Yani hem erkek hem dişilerde, aynı oranlarda görülebilirler. İnsandaki bazı göz rahatsızlıklarının kalıtımı bu duruma örnek olarak verilmektedir.

VIII.5- Çalışma Problemleri

VIII.1. İnsanlarda renk körlüğü eşey kromozomları üzerinde bulunan resesif bir gen (X^r) tarafından belirlenmektedir. Renk körü olan bir babanın kız çocuklarının yarısı renk körü olmuştur. Bu durumda annenin genotipinin ne olması beklenir?

- a) $X^R X^R$ b) $X^R Y$ c) $X^r X^r$ d) $X^r Y$ e) $X^R X^r$

VIII.2. $X^H Y$ genotipine sahip bir canlı nasıl isimlendirilir?

- a) Homogametik, homozigot b) Heterogametik, homozigot, c) Heterogametik, hemizigot
d) Heterogametik, heterozigot e) Homogametik, heterozigot

VIII.3. Erkekleri homogametik olan bir canlı türünün gametlerinde bulunan kromozom sayısı 20'dir. Buna göre dişi bireylerin yumurtalarındaki kromozom sayısı ve yumurtalarında bulunması gereken X kromozomu sayısı nedir?

- a) 40, 0 veya 1 b) 40, 1 c) 20, 0 veya 1 d) 40, 0 e) 20, 1

VIII.4. Renk körü bir baba, normal bir anne ile evlenmiş ve renk körü bir oğulları olmuştur. Renk körlüğü cinsiyete bağlı resesif bir gen tarafından tayin edilmektedir. Anne için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- a) Anne heterozigottur, yani taşıyıcıdır.
b) Anne homozigottur, oğlan babaya çekmiştir.
c) Anne renk körü olmalıydı, soruda bir hata vardır.
d) Bu annenin renk körü bir kızı olamaz.
e) Bu annenin normal bir kızı olamaz.

VIII.5. Renk körlüğü geni bakımından heterozigot bir kızın fenotipi renk körü olabilir mi?

- a) Olabilir; normal görüşü sağlayan dominant genin penetransı (nüfuz kabiliyeti) tam değildir, %97'dir.
b) Olabilir; renk körlüğü geninin etkisi cinsiyetle değişir; erkeklerde resesif, kadınlarda dominanttır.
c) Olamaz; normal görüşü sağlayan gen renk körlüğüne dominanttır.
d) Zorunlu olarak renk körü olur. Çünkü renk körlüğü geni dominanttır.
e) Olamaz; çünkü kız heterozigot yani taşıyıcıdır.

- VIII.6.** Renk körlüğü eşey kromozomları üzerinde bulunan resesif bir gen tarafından belirlenmektedir. Normal görüşlü olan bir kadın ile annesi renk körü olan bir erkek evlenmiştir. Buna göre aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
- a)Doğacak çocukların tamamı normal görüşlü olabilir.
b)Bu evlilikten normal görüşlü çocuk beklenmez.
c)Doğacak kız çocuklarının yarısı renk körü olabilir.
d)Doğacak kız çocuklarının tamamı normal görüşlü olabilir.
e)Doğacak erkek çocuklarının tamamı normal görüşlü olabilir.
- VIII.7.** Erkekleri heterogametik yapıda olan bir canlı türünün somatik hücrelerindeki kromozom sayısı 32 ise erkeklerin spermlerinde bulunması gereken toplam kromozom sayısı ve X kromozomu sayısı kaçtır?
- a)64, 1 b)32, 1 c)32, 1 veya 0 d)16, 1 veya 0 e)16, 1
- VIII.8.** $X^H X^h$ genotipli bir canlı nasıl isimlendirilir?
- a)Homogametik, homozigot b)Heterogametik, heterozigot c)Heterogametik, homozigot
d)Heterogametik, hemizigot e)Homogametik, heterozigot
- VIII.9.** Babası renk körü olan normal görüşlü bir kadın, normal görüşlü bir erkekle evlenmiştir. Bu evlilikten meydana gelmiş 8 çocuktan kaç tanesinin renk körü olması beklenir?
- a)8 b)2 c)4 d)1 e)0
- VIII.10.** İnsanlarda hemofili hastalığı eşeye bağlı resesif bir gen tarafından belirlenmektedir. Babası hemofili hastası olan sağlıklı bir kadın hemofili hastası bir erkekle evlenmiştir. Bu evlilikten meydana gelen 4 erkek çocuktan kaç tanesinin hemofili hastası olması beklenir?
- a)0 b)1 c)2 d)3 e)4

BÖLÜM YEDİ

KANTİTATİF GENETİK

VII.1- Giriş: Sürekli Varyasyon

Önceki bölümlerde populasyonun bir veya iki lokus bakımından genetik kompozisyonu üzerinde duruldu. Oysa kantitatif karakterler bakımından varyasyona sebep olan genler birçok lokusa dağılmışlardır. Gerçi, kantitatif bir özellik bakımından büyük fenotipik farklılıklara yol açan genlerin, yani büyük etkili genlerin de varlığı bilinmektedir. Bitkilerde bodurluk geni, memelilerde cücelik geni, koyunlarda bir batında yavru sayısını artıran Boroola geni gibi, bazı karakterlerin fenotipini belirleyici rol sahibi olan büyük etkili genler varsa da, sııkların kendi aralarında, bodurların da kendi aralarında gösterdiği varyasyona yol açan küçük etkili değiştirici genler birçok lokusa dağılmışlardır. İster büyük, ister küçük etkili olsun, bu genler de diğerleri gibi, gametler vasıtası ile ebeveynlerden döle geçerler ve Mendel'in açılma kuralları bunlar için de geçerlidir. Ne var ki, fenotipler arası varyasyon, hangi fenotipin hangi genotipte olduğunu döllerdeki açılma oranlarına bakarak belirlemeye elverişli değildir. O halde bu varyasyonu açıklamak için, Mendel'in genetik analiz metotları yerine başka metotlar kullanılmalıdır.

Düzgüneş ve Ekingen (1983)'ten alınan aşağıdaki ifadeler, kantitatif karakterlerin kalıtımı ile ilgili bilgilerin nasıl geliştiğini gayet güzel özetlemektedir:

“İngiltere’de Galton ve Pearson, Mendel Kanunlarının yeniden keşfinden önce insanlarda, köpeklerde ve hatta bezelyelerde devamlı varyasyon gösteren karakterler bakımından ebeveynle yavrular arasındaki benzerlik derecelerini korelasyon katsayıları ile hesaplamışlar ve ebeveynlerden döllere geçişin bu derecelerde olduğunu ileri sürmüşlerdir. Böylece kurulan *Biyometri Ekolünün* mensupları bu görüşü Mendel Kanunlarının yeniden bulunuşundan sonra da devam ettirmişler ve işi Mendel Kanunlarının devamlı varyasyon gösteren karakterlerde uygulanmadığını iddia edecek kadar ileri götürmüşlerdir.

“Bunlara karşılık De Vries, Mendel Kanunlarının üniversal olduklarını, Bunlar kantitatif karakterlere tatbik edilemiyorsa, bunun bu tip karakterler bakımından farklılığın kalıtsal olmadığına delâlet edeceğini söylemişlerdir. Böylece *Biyometri Ekolüne* karşılık bir *Mendel Ekolü* kurulmuştur.

“Her iki ekol de meseleyi, tek taraflı düşündüklerinden, çözümleyememişlerdir. Hâlbuki Danimarkalı Johannsen ve İsveçli Nilson-Ehle'nin 20. Yüzyılın başlarında yaptıkları deneylerden ve bunları izleyen diğer araştırmalardan anlaşılmıştır ki:

- Her karakter bakımından müşahede edilen varyasyonda hem kalıtsal olan, hem de kalıtsal olmayan kısım vardır.
- Mendel Kanunları evrenseldir, hem kesikli ve hemde sürekli varyasyon gösteren bütün karakterle için geçerli olup bu iki karaktere ait varyasyonları araştırma usulleri başkadır.

Johannsen ve Nilson-Ehle'nin deneyleri gerçekten konuya açıklık getirmiştir. Johannsen yaptığı çalışmada farklı fasulye hatlarından farklı ağırlıktaki daneleri almış, bir hatta mensup danelerin ekilmesinden elde ettiği bitkilerden topladığı daneler hat ortalamasına yakın değerlerde olmuştur. Meselâ 55,4 mg ortalamaya sahip olan A hattından aldığı 30 mg ağırlığında bir fasulyeyi ekmiş çıkan danelerin ortalamasını 57 mg bulmuş, aynı hattan 70 mgr gelen bir daneden elde ettiği danelerin ortalaması ise 55 mg çıkmıştır. 47,2 mg ortalamaya sahip olan B hattından aldığı 20 mg ağırlığındaki bir daneden çıkan bitkilerden aldığı daneleri tartmış ortalama 46 mg bulmuştur. Yine B hattından aldığı 60 mgr ağırlığındaki danenin ekilmesinden elde ettiği danelerin ağırlık ortalamasını ise 48 mgr bulmuştur. Bu denemenin sonuçlarına göre, aynı hattan fasulyeler arasındaki ağırlık farkı döllere geçmemektedir. Ancak A hattı ile B hattı arasındaki fark dölllerinde de ortaya çıkmaktadır. Nitekim A hattından aldığı 30 mg ağırlığındaki fasulye ile B hattından aldığı 60 mg ağırlığındaki fasulye arasında 30 mg fark vardır. Bunların dölllerinin ortalamaları arasındaki fark $48-57=-9$ mg kadardır. Hâlbuki A hattından 70 mg fasulyeden çıkan danelerin ortalaması ile 30 mg fasulyeden çıkan danelerin ortalaması arasındaki fark, $55-57=-2$ mg kadardır. Buna göre Johannsen, fasulye daneleri arasındaki farkın bir kısmının kalıtsal olduğunu, yani farklı hatların genotipleri arasındaki farktan ileri geldiğini, bir kısmının ise kalıtsal olmayan sebeplerden ileri geldiğini ortaya koyan, bildiğimiz kadarıyla, ilk araştırmaları yapmıştır.

Johannsen'in ele aldığı hatların genotipleri arasındaki fark, kesikli değil sürekli dir. Bunun sebebi ne olabilir? Nilson-Ehle'nin çalışmaları da bu soruya cevap vermiştir. Çok sayıda lokusa dağılmış küçük etkili (değiştirici) genlerin, hatlar arasındaki farklılığı meydana getirdiği Nilson-Ehle'nin çalışmalarından sonra geliştirilmiş bir görüştür. Ancak onun çalışmaları çok yer tutacağı için buraya alınmamış, ancak o deneylerin ortaya koyduğu bilgiler başka misallerle verilmiştir.

Kantitatif karakterler bakımından varyasyon, sürekli dir. Bu süreklilik, bir taraftan söz konusu özellik bakımından fenotipi belirleyen çok sayıda küçük etkili genler, diğer taraftan da aynı genotipteki bireylerin farklı fenotiplerde olmasına yol açan çevre etkileri yüzünden ortaya çıkar. Demek ki, kantitatif bir karakter bakımından fenotipler arası farklılığın bir sebebi, çok sayıda genotipin mevcudiyetidir. Böyle bir karakteri belirleyen lokusların birinde iki allel varsa, diploit bir organizma için o lokusta mümkün olan genotiplerin sayısı üçtür. Böyle n lokus için mümkün olan genotiplerin sayısı 3^n dir. Eğer bir lokusta ikiden fazla allel varsa, o zaman mümkün olan genotiplerin sayısı daha da artar. Meselâ bir lokusta üç allel varsa, o lokusta mümkün olan genotiplerin sayısı $C(3,2)+3=C(3+2-1,2)=C(4,2)=6$ olup, buna göre i.sinde m_i kadar allel olan k lokus için mümkün olan genotiplerin sayısı, diploit bir organizma için,

$$(VII.1) \quad \prod_{i=1}^k \binom{m_i + 1}{2}$$

kadardır. Bu sayı, belki de, gerçek bir popülasyondaki bireylerin sayısından daha fazladır. Ancak fenotipik varyasyondaki süreklilik, bu fazlalıkla açıklanabilecek olandan da daha fazladır. Çünkü, söz konusu kantitatif karakteri belirleyen lokus ve allel sayısı ne kadar çok olursa olsun, sayılamayacak kadar çok değildir; oysa kantitatif bir karakter bakımından mümkün olan fenotipler, sayılamayacak kadar çoktur. Bu çokluk, yani süreklilik, ancak çevre şartlarının, genotipik varyasyonu bir anlamda tesviye eden etkisi ile açıklanabilir.

Kantitatif karakterler bakımından fenotipler ölçülerek belirlenir: boy, alan, ağırlık, hacim, nispi kuru madde, ham protein oranı gibi. Popülasyon böyle karakterler bakımından, ortalama, varyans, korelasyon katsayısı gibi istatistik parametrelerle tanımlanır. Daha önceki bölümlerde ele aldığımız kalitatif tabiattaki özelliklerde, bir genotip, dominant bir genin nüfuz kabiliyetinin ve bir genotipin görüntü derecesinin tam olmaması gibi istisnalar olmakla birlikte, sadece bir fenotipte olabiliyordu. Aynı fenotipik etkiye sahip iki veya daha fazla genotip olabiliyor, ancak bir genotip sadece bir fenotipe yol açabiliyordu. Oysa nicel tabiattaki özelliklerde durum böyle değildir; aynı genotipte bireyler farklı fenotiplerde olabilir.

Kantitatif bir karakter bakımından fenotipik varyasyonun ne kadarı genotipler arası farklılıktan kaynaklanmıştır ve bu genetik varyasyonun ne kadarı hangi genetik etkiler yüzünden ortaya çıkmıştır? Böyle bir soruyu cevaplayabilmek için, genotipin fenotip üzerindeki etkisini sayısal olarak ifade etmek gerekir. Böylece soruyu, istatistik parametrelerin tanımı ve tahminleri cinsinden cevaplamak mümkün olur. Toplam fenotipik varyasyonun, genotipler arası farklılıkla açıklanabilen kısmından geriye kalan kısmının çevre şartlarından kaynaklandığı kabul edilir. Aslında burada genotiple çevre arasında muhtemel bir interaksiyon da fenotipik varyasyonun bir unsuru olabilir. Ancak bu kitap seviyesinde bu interaksiyonun etkili olmadığı varsayılacaktır. Gerçekten, mümkün olan genotipler aynı çevre şartlarında yetişirlerse bu varsayım gerçekçidir.

VII.2- Genotipik Ortalama

Bu bölümde, genotipin fenotip üzerindeki farazi etkisi, sayısal bir ıskalada gösterilecektir. Böylece popülasyon ortalaması, ortalama gen etkisi, eklemeli genetik varyans gibi parametrelerin tanımlarını ve kantitatif genetik anlamlarını ortaya koyma imkânı bulunmuş olacaktır. Ayrıca, fenotip üzerine genotipin etkisi, unsurlarına ayrılabilir. Ancak bu unsurların gerçek hayatta ölçülmesi mümkün değildir. Burada yapılacak tanımlamalar, daha ileride istatistik analiz metotlarıyla tahmin edilmeye çalışılacak olan fenotipik varyans unsurlarının genetik olarak ne anlama geldiklerini izah etmek içindir. Bir başka ifade ile neyi tahmin ettiğimizi ancak böyle bir modelle anlayabiliyoruz. Kantitatif bir karakterin kalıtımını çalıştığımız bu modelle istatistik analiz metotları ve Mendel'in genetik analiz metodu bir arada uygulanmış oluyor.

Misal: VII.1- a) AABBDd genotipli bir safhatla aabbdd genotipli bir safhat melezlenmiş olsun. F_1 'ler kendi aralarında melezlendiğinde (veya kendilendiğinde) F_2 'de kaç türlü genotip, hangi oranlarda beklenir?

Daha önceden biliyoruz ki bu lokusların her birinde genotipik açılma oranları 1:2:1 şeklindedir. Yani F_2 'de her lokusta $\frac{1}{4}$ oranında AA, $\frac{2}{4}$ oranında Aa ve $\frac{1}{4}$ oranında aa genotipinde birey çıksın beklenir. Bu şekilde 3 lokus olduğuna ve her birinde açılma diğerlerinden bağımsız olduğuna göre

$$[C(3,2)]^3 = 3^3 = 27$$

Adet genotip beklenir ve bunların beklenen oranları,

$$\begin{aligned} \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 1/64 \text{ AABBDd}; & \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) &= 2/64 \text{ AABBDd}; \\ \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 1/64 \text{ AABBDd}; & \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 2/64 \text{ AABbDD}; \\ \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) &= 4/64 \text{ AABbDd}; & \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 2/64 \text{ AABbdd}; \\ \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 1/64 \text{ AAbbDD}; & \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) &= 2/64 \text{ AAbbDd}; \\ \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 1/64 \text{ AAbbdd}; & \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 2/64 \text{ AaBBDD}; \\ \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) &= 4/64 \text{ AaBBdD}; & \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 2/64 \text{ AaBBdd}; \\ \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 4/64 \text{ AaBbDD}; & \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) &= 8/64 \text{ AaBbDd}; \\ \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 4/64 \text{ AaBbdd}; & \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 2/64 \text{ AabbDD}; \\ \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) &= 4/64 \text{ AabbDd}; & \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 2/64 \text{ Aabbdd}; \\ \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 1/64 \text{ aaBBDD}; & \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 2/64 \text{ aaBBdD}; \\ \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 1/64 \text{ aaBBdd}; & \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 2/64 \text{ aaBbDD}; \\ \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) &= 4/64 \text{ aaBbDd}; & \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 2/64 \text{ aaBbdd}; \\ \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 1/64 \text{ aabbDD}; & \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{2}{4}\right) &= 2/64 \text{ aabbDd}; \\ \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) \cdot \left(\frac{1}{4}\right) &= 1/64 \text{ aabbdd}. \end{aligned}$$

b) Resesif homozigot bir bireyin fenotipik değeri 10 birimdir. Bu fenotip üzerine her büyük gen 1 birim ve her küçük gen de 0 birim etki yapıyorsa AABBDd ve AabbDd genotipli bireylerin fenotipik değerleri ortalama olarak kaçtır?

Birincide 5 büyük gen olduğuna göre $10+5=15$

İkincide 2 büyük gen olduğuna göre $10+2=12$

c) F₂'lerin ortalaması kaç olur?

Büyük gen sayısı bakımından F₂ genotiplerinin sayısı binomiyal dağılım gösterir. Buna göre

$$(0.5 A+0.5 a)^{2*3}=(A^6+6A^5a+15A^4a^2+20A^3a^3+15A^2a^4+6Aa^5+a^6)/64$$

Bu genotiplerin fenotip üzerine ortalama etkisi:

$$\mu=(6+6*5+15*4+20*3+15*2+6*1+0)/64=6*(1/2)=3$$

Bu durumda populasyon ortalaması 10+3=13 olacak demektir.

Burada hesaplanan 13 ortalama değeri hem genotipik değerlerin ortalaması, hem de fenotiplerin ortalamasıdır. Çünkü her genotipin kendi içinde göstereceği fenotipik farklılıkların ortalaması, yani çevrenin fenotip üzerindeki etkisinin ortalaması sıfır olduğundan, bir genotipten bireylerin fenotipik ortalaması, genotipik değere eşittir.

Böyle bir kantitatif karakteri etkileyen genlerin, misaldeki gibi 3 lokusa değil de gerçekte çok daha fazla lokusa dağıldığını bilmek durumundayız. Kantitatif bir özelliği etkileyen genlerin birçok lokusa dağıldığı görüşüne çokgen (polygenes) teorisi denir. Bir populasyonda bu kadar çok lokustaki genler bakımından mümkün olan genotiplerin sayısı, yukarıda tartışıldığı gibi, çoktur. Özellik üzerinde bireyin sahip olduğu genotip yanında bir de çevrenin etkili olduğu düşünülürse, bireyler arasındaki fenotipik farklılığın ne kadar büyük olacağı da tasavvur edilebilir.

VII.3- Genetik Varyans ve Kalıtım Derecesi

Yukarıdaki örnekte populasyondaki genetik varyans, binomiyal dağılımın varyansına eşit olacaktır:

$$V_G = n.p.(1-p)$$

Misal: VII.2- Önceki misalde (Misal: VII.1) hesaplanan ortalama etrafında farklı genotiplerin farklı fenotipleri olacaktır.

a) Bu varyasyonun ölçüsü olan varyans kaç beklenir?

Binomiyal dağılımın ortalaması n.p ve n=6 p=1/2 olduğundan ortalama 6*1/2=3, varyans da n.p.(1-p)=6*1/2*1/2=1.5 olacaktır.

b) F₂'deki fenotipik varyans, genotipik varyans olarak bulunan 1.5 değerine eşit midir?

F₂'deki aynı genotipten bireyler, aynı fenotipik değere sahip olmaz. Her genotip içinde çevrenin etkisiyle fenotipik bir farklılık olacaktır. AaBbDd genotipli triheterozigot bireylerin genotipik değerini yukarıdaki bilgilerin ışığında 3+10=13 olarak tahmin ederiz ama bu ortalama genotipik değer olup, triheterozigotlar bu 13 genotipik değeri etrafında

çevrenin etkisiyle bir varyasyon gösterir. Bunun gibi diğer genotipler de hesaplanacak genotipik değer etrafında aynı şekilde bir varyasyona sahiptir. Dolayısıyla F_2 'lerin toplam fenotipik varyansı 1,5 değerinden daha büyük olur. Ancak gerek genetik varyansın gerekse çevre varyansının, toplam fenotipik varyansın ne kadarını meydana getirdiği, özel deneme metotlarıyla ve istatistik metotlarla tahmin edilebilir. F_2 'de fenotipik varyans 6 çıkmışsa o zaman çevre varyansı buradan $6-1.5=4.5$ olarak tahmin edilebilir. Tabii gerçek genetik varyansın ne olduğunu da bilmek mümkün değildir. Buradaki misalin sadece genetik varyansın ne olduğunu anlamaya yönelik olduğunu unutmamak gerekir. Çünkü gerçek durumda lokus sayısını, lokuslardaki allel sayısını ve her allelin etkisinin ne kadar olduğunu bilmeyiz. Gerçek durumda elimizde hesaplanabilecek sadece bir fenotipik varyans vardır. Gerisi tahmindir.

Meselâ bu misalde F_1 populasyonunda varyans 4 bulunmuşsa bu yalnızca çevre şartlarından ileri gelmiş demektir, çünkü F_1 'de bireylerin hepsi aynı genotiptedir. F_2 'ler de önceki generasyondaki ile aynı çevre şartlarında yetişmişse o zaman bunlarda da çevre varyansı 4 kabul edilebilir. F_2 'de fenotipik varyans 7 bulunmuşsa buradan genetik varyans $7-4=3$ olarak tahmin edilir.

Tabiatta var olan populasyonlar her zaman bu misaldeki gibi bir F_2 populasyonu olmaz. Bizim üzerinde durduğumuz kantitatif özellik bakımından tabii populasyonları biz rastgele çiftleşen populasyonlar kabul ederiz. Tarımsal üretimde kullanılan bitki ve hayvan populasyonları için durum biraz daha farklıdır.

Tarımsal üretimi yapılan tek yıllık bitkilerin çoğu kendilenerik çoğalır. Bunlar homozigotlaşmış populasyonlardır. İslah maksadıyla elde edilen melez populasyonlar da kendilenerik çoğaldıkları için kısa zamanda homozigotlaşırlar. Üstün fenotipler lehine yapılan seleksiyonla bu homozigotlaşma, buradaki gibi her genin fenotip üzerine etkisinin eklemeli olduğu (yani üst üste toplandığı) bir modele göre, daha da çabuklaşır. Allel genler arasında dominans, allel olmayan genler arasında da epistasi¹ denilen interaksyonlar halinde, üstün fenotipli bireylere döl verme şansı vermek, yani onları damızlık olarak kullanmak anlamındaki seleksiyondan başka veya onunla birlikte, melez yetiştiriciliği gibi yöntemlere başvurulur.

Hayvanlarda ise rastgele çiftleşme varsayımı büyük ölçüde geçerlidir. Gerçi onlarda da, populasyonun küçük olması yüzünden, şansın (örneklemenin) etkisiyle bir homozigotlaşma olur ama bu, oldukça yavaştır. Populasyon ne kadar büyükse, homozigotlaşma o kadar yavaş olur.

Kantitatif bir karakter bakımından populasyonun fenotipik ortalaması yukarıdaki misalde olduğu gibi genotipik ortalamaya eşittir. Fenotipik varyans ise, genotipik varyans

¹ Epistasi önceki bölümde gördüğümüz allel olmayan genler arası etkileşimlerden birisidir. Fakat kantitatif genetikte, allel olmayan iki genin birlikte etkisinin etkilerinin toplamından farklı olduğu her durumu ifade etmek üzere de epistasi terimi kullanılmaktadır.

ve çevre varyansı gibi iki unsurdan meydana gelir. Genotipik varyans da eklemeli genetik varyans, dominantlık varyansı ve epistatik varyans gibi çeşitli unsurlardan meydana gelir. Görülüyor ki fenotipik varyans (V_F), aşağıdaki gibi, unsurların bir toplamı olarak ifade edilir:

$$V_F = V_G + V_C$$

Burada V_G , toplam genetik (genotipik) varyansı, V_C ise çevre şartlarından kaynaklanan varyansı göstermektedir. Genotip*Çevre interaksiyonunu yok saydığımızı daha önce ifade etmiştik. V_G de unsurlarına ayrılmış olarak aşağıdaki gibi gösterilebilir:

$$V_G = V_A + V_D + V_I$$

Burada da V_A eklemeli (additive) genetik varyansı, V_D allel genler arasında dominans sapmasından kaynaklanan dominantlık varyansını, V_I da allel olmayan genler arasındaki epistasiden (interaksiyondan) kaynaklanan sapmaların ölçüsü olan epistatik varyansı göstermektedir.

Fenotipik varyansın bu unsurları çeşitli yöntemlerle tahmin edilebilir. Bu yöntemler Zootečni bölümü, Biyometri ve Genetik Anabilim Dalımızda lisansüstü ders olarak okutulan Kantitatif Genetik dersinde anlatılmaktadır.

Toplam fenotipik varyansın yüzde ne kadarının genetik varyanstan ileri geldiğini gösteren sayıya **geniş anlamda kalıtım derecesi** denilir ve h_g^2 ile gösterilir:

$$h_g^2 = V_G / V_F$$

İslah çalışmalarında seleksiyonun ne kadar etkili olacağına karar verebilmek için toplam fenotipik varyansta eklemeli genetik varyansın payı bilinmek istenir:

$$h_d^2 = V_A / V_F$$

Bu h_d^2 değeri de **dar anlamda kalıtım derecesi** olarak bilinir. Bir çalışmada kalıtım derecesi dar veya geniş anlamda olduğu belirtilmeksizin verilmişse, orada V_G ile V_A 'nın yakın olduğu, toplam genetik varyansın büyük kısmının eklemeli genetik varyanstan oluştuğu varsayılmış demektir ve yalnızca h^2 olarak gösterilir.

Bir populasyonun üzerinde durulan kantitatif özellik bakımından fenotipik ortalamasını yükseltmek için seleksiyon çalışması yapılacaksa, dar anlamda kalıtım derecesinin yüksek olması arzu edilir. Damızlık olarak ayrılan hayvanların ortalaması ile populasyon arasındaki farka seleksiyon üstünlüğü denir. Ne var ki, damızlıkların çiftleştirilmesinden elde edilen döllerin ortalaması seleksiyon üstünlüğü kadar olmaz, biraz daha küçük olur. Çünkü damızlıkların fenotipik üstünlüğünün birazı çevre şartlarından kaynaklanmıştır; dolayısıyla seleksiyon üstünlüğünün kalıtım derecesi kadarı döllere geçer. Bu değere genetik ilerleme denir. Formüllerle göstermek gerekirse, seleksiyon üstünlüğü:

$$i = \mu_s - \mu_t$$

Burada μ_t populasyonun t. generasyondaki ortalaması, μ_s bunlardan damızlık olarak seçilenlerin ortalamasıdır. Genetik ilerleme, ΔG olarak gösterilir:

$$\Delta G = \mu_{t+1} - \mu_t$$

Pratikte, hesaplanan bu iki değerden kalıtım derecesi aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$h^2 = \Delta G / i.$$

Bu şekilde hesaplanan değer, dar anlamda kalıtım derecesinin tahminidir. Çünkü seleksiyon üstünlüğünün eklemeli gen etkilerinden kaynaklanan kısmı döllere geçer.

Misal: VII.3- Bir Japon bildircini populasyonunda 5. hafta canlı ağırlığı ortalaması 110 gr olarak hesaplanmış, bunlardan damızlık olarak ayrılan hayvanların ortalaması ise 118 gr bulunmuştur. Damızlıklardan elde edilen döllerin ortalaması 112 gr olduğuna göre kalıtım derecesini kaç olarak tahmin edersiniz?

Seleksiyon üstünlüğü $i = 118 - 110 = 8$ gr.

Genetik ilerleme $\Delta G = 112 - 110 = 2$ gr.

Seleksiyon üstünlüğünün (8gr), kalıtım derecesi kadarı (2 gr) döllere geçtiğine göre, kalıtım derecesi

$$h^2 = \Delta G / i = 2 / 8 = 1 / 4 = 0.25 \text{ bulunur.}$$

Populasyonda kalıtım derecesi belli ise, aşağıdaki misalde olduğu gibi, genetik ilerlemeyi tahmin etmek de mümkündür.

Misal: VII.4- Süt sığırcılığı yapan bir işletmede ineklerin bir laktasyon dönemi süt verimi ortalama 3200 kg olarak hesaplanmıştır. Süt verimine ait kalıtım derecesi bu işletmede daha önce %16 olarak tahmin edilmiştir. Damızlık olarak ayrılan ineklerin süt verimi ortalaması 3700 kg olduğuna göre bunların döllерinin ortalaması kaç kg olsun beklenir?

Bu defa genetik ilerlemeyi bulacağız. Seleksiyon üstünlüğünün kalıtım derecesi kadarı döllere geçtiğine göre,

$$\Delta G = i \cdot h^2 = (3700 - 3200) \cdot 0.16 = 80 \text{ kg olacaktır.}$$

Ertesi generasyon döllерinin ortalaması buna göre,

$$3200 + 80 = 3280 \text{ kg olsun beklenir.}$$

Kalıtım derecesi göreceli bir kavramdır. Yani, her populasyonda, hatta aynı populasyon içinde generasyondan generasyona farklı çıkabilir. Çünkü her populasyonda üzerinde durduğumuz özellik bakımından genetik varyasyon aynı değildir. Bazılarında homozigotlaşma çeşitli sebeplerden daha fazla olur. Homozigotlaşma arttıkça genetik varyans azalır. Meselâ VII.1 numaralı misalde F_1 bitkilerinde ortalama 13 olup, bunlar

arasındaki varyasyonun tamamı çevre şartlarından ileri gelmektedir, çünkü F_1 'lerin hepsi aynı genotipte triheterozigottur (AaBbDd). Yani F_1 'lerde kalıtım derecesi sıfırdır. Ama F_2 'deki genetik varyans 1.5 olup, bunun üzerine eklenen çevre varyasyonunun etkisine göre kalıtım derecesi sıfırdan büyük olacaktır.

Misal: VII.5- Misal: VII.1'de F_2 'deki toplam fenotipik varyans 7,5 bulunmuş olsa, F_2 'de kalıtım derecesi kaç olarak hesaplanır?

7.5'in 1.5'i genetik varyans olduğuna göre, kalıtım derecesi,

$$h^2 = V_G / V_F = 1.5 / 7.5 = 0.2 \text{ olacaktır.}$$

Çevre varyansı $7.5 - 1.5 = 6$ olduğuna dikkat! Aynı şartlar altında, F_1 'de ve ebeveyn hatların her biri içindeki fenotipik varyans, bu generasyonlarda genetik varyans 0 olacağı için 6 demektir.

VII.4- QTL Kavramı:

Kantitatif bir karakter bakımından varyasyonu kontrol eden genlere **Kantitatif Özellik Lokusları** (İngilizce **Quantitative Traits Loci**, kısaltılmışı **QTL**) denir. Eskiden bunlara **poligenler** denilirdi. QTL de genidir. Fakat farkı, bu bölümde şimdiye kadar anlattığımız gibi, kantitatif özellik üzerine küçük etkili allellere sahip olmalarıdır. Çevrenin etkisi de karışınca bu allellere sahip genotiplerin fenotiplerini ayırt etmek mümkün değildir. Bu lokusların genomdaki yerini belirlemek, seleksiyon çalışmaları bakımından son derecede yararlıdır. Bunun için kromozom haritası yapılmış marker lokuslardan yararlanarak bunların komşuluğundaki QTL belirleme çalışmaları son zamanlarda çok yaygınlaşmıştır. İşin temel prensibi, marker lokuslar bakımından farklı genotiplerin, üzerinde durulan kantitatif özellik bakımından farklı ortalamalara sahip olup olmamasına göre bir karar vermektir. Bu istatistik analizden çıkarılacak bilgiye dayanarak, QTL'in marker lokuslarla bağlantı derecesi dolayısıyla kromozom üzerindeki yeri belirlenmeye çalışılır. Moleküler genetik tekniklerle, klâsik kantitatif genetik metotlarını birlikte kullanarak yapılan bu QTL haritalama çalışmaları için bu kitapta bu kadar bilgi yeterli görülmüştür. Daha fazla malumat için, lisansüstü ders olarak okutulan Kantitatif Genetik ders notlarına ve Griffith ve ark. (2008)'e bakılması tavsiye edilir. Düzgüneş ve Ekingen (1983)'ten alınan aşağıdaki paragraflar, o günlerde moleküler genetik bilgiler ve teknikler bugünkü kadar gelişmemiş olmakla birlikte, QTL haritalama işinin dayandığı rekombinasyonların frekanslarına bakarak lokuslar arası uzaklığı belirlemenin ıslah çalışmalarındaki yerini bugün için de güncel olacak biçimde vermektedir:

“Kromozomların genetik haritalarına ilk defa 1911 yılında Amerikalı T.H. Morgan tarafından *Drosophila*'da başlanmış ve çalışma arkadaşları Muller, Bridges ve Sturtevant tarafından devam edilmiştir. Bu çalışmaların en başta gelen gayesi, genlerin kromozomlar üzerinde bulduklarına dair T.H. Morgan tarafından ileri sürülen kromozom teorisi için deliller bulmaktı. Gerçekten bu ve önceki bölümlerde bildirilen deliller Morgan ekolü

tarafından bulunmuşlardır. Kromozom haritaları, yetiştirme pratiği bakımından da önemlidir. Bunlar sayesinde çeşitli melezlemelerden istenilen karakter kombinasyonlarının hangi oranlarda görüleceğini önceden tahmin ve buna göre de deneyin genişliğini tayin etmek mümkün olmaktadır.

“Gerek hayvan ve gerek bitki yetiştiriciliğinde üzerinde çalışılan karakterler arasında genetik bir bağlantının varlığını tespit etmek dahi önemlidir. Zira böylece damızlıkların seçilmelerinde ve bu karakterlerden yalnız bir tanesini dikkate almak suretiyle diğeri de, bağlantı derecesi ile orantılı olarak aynı zamanda dikkate alınmış olmaktadır. Eğer ele alınan bağlı karakterlerden biri azaltılmak, diğeri çoğaltılmak isteniyorsa, o zaman yeni kombinasyonların elde edilmesine çalışılır.

“Bazı karakterler gelişimin erken, diğeri ise geç safhalarında görünürler. Bu tür iki karakter arasında bir bağlantı varsa, erken karakteri taşıyan bireylerde ileride diğeri karakterin de görüneceğini önceden, bağlantı derecesine göre tahmin etmek olanağı vardır. Diğer taraftan, üzerinde çalışılan karakterlerden bazılarını belirlemek kolay olduğu halde, diğeri varlığını veya yokluğunu tespit etmek güçtür. Meselâ belirli hastalıklara karşı direnç veya duyarlık kolay tespit edilemeyen bir karakterdir. Eğer bu karakteri belirleyen genler kolayca görülebilen diğeri bir karakteri belirleyen genle bağlı ise, o zaman yine bağlantı derecesine göre, güç tespit edilen karakteri taşıyan bireyler, kolay anlaşılabilir karakterler yardımıyla bulunabilir.”

VII.5- Çalışma Problemleri

X.1. Bir koyun popülasyonunda canlı ağırlığın her birinde iki allel bulunan ve eklemeli etkili 3 lokus tarafından belirlendiği varsayılmaktadır. Çevre koşulları dikkate alınmadığında $A_1A_1A_2A_2A_3A_3$ genotipli koçlar ortalama 46 kg, $a_1a_1a_2a_2a_3a_3$ genotipli koyunlar ise ortalama 40 kg canlı ağırlığına sahip olmaktadır. Bunların melezlenmesinden elde edilecek F_2 döllerinde 45 kg canlı ağırlık ortalamasına sahip bir bireyin genotipi aşağıdakilerden hangisi olabilir?

- a) $A_1A_1A_2A_2a_3a_3$ b) $a_1a_1A_2a_2A_3A_3$ c) $A_1a_1A_2a_2A_3a_3$
d) $A_1a_1a_2a_2a_3a_3$ e) $A_1a_1A_2A_2A_3A_3$

X.2. Süt verim ortalaması 4300 lt olan 1000 başlık bir sığır popülasyonu için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- a) Seleksiyon için seçilen bireylerin popülasyon ortalamasından olan üstünlüğüne “seleksiyon üstünlüğü” denir.
b) Yapılan seleksiyon sonucunda popülasyon ortalamasında ertesi generasyon elde edilen fenotipik artışa “fenotipik ilerleme” denir.
c) Eğer seleksiyon yapılmaz ve çevre şartları değişmez ise popülasyon ortalaması değişmez.
d) Ebeveynler arasında gözlenen farklılığın ancak “kalıtım derecesi” kadarı döllere aktarılır.
e) Kalıtım derecesiyle seleksiyon üstünlüğünün çarpımı genotipik ilerlemeyi verir.

X.3. Bir hindi sürüsünde 1 yaşında canlı ağırlık ortalama 5.0 kg'dır. Bu hindi sürüsünde canlı ağırlık ortalamasını artırmak amacıyla bu sürüden seçilen ve canlı ağırlık ortalaması 6.0 kg olan bir grup birey kendi aralarında çiftleştirilmiştir. Bu seleksiyon grubunun döllerinin canlı ağırlık ortalamasının ne olması beklenir? ($h^2=0.20$)

- a) 5.0 kg b) 5.2 kg c) 5.3 kg d) 6.0 kg e) 6.2 kg

X.4. Bir popülasyonda bitki boyunun her birinde iki allel bulunan ve eklemeli etkili 2 lokus tarafından belirlendiği bilinmektedir. Çevre koşulları dikkate alınmadığında $A_1A_1A_2A_2$ genotipli bitkiler 18 cm, $a_1a_1a_2a_2$ genotipli olanlar ise 14 cm boyunda oluyorsa; bunların melezlenmesinden elde edilecek F_2 dölleri arasında boy ortalaması 16 cm olan bitkilerin tüm F_2 dölleri arasındaki beklenen nispi miktarı ne kadardır?

- a) 1/16 b) 4/16 c) 6/16 d) 9/16
e) 13/16

X.5. Bir koyun popülasyonunda koyun canlı ağırlığının, her birinde iki allel bulunan ve eklemeli etkili 3 lokus tarafından belirlendiği bilinmektedir. Çevre koşulları dikkate alınmadığında, $A_1A_1A_2A_2A_3A_3$ genotipli koçlar 48 kg, $a_1a_1a_2a_2a_3a_3$ genotipli koyunlar 36 kg oluyorsa bunların çiftleştirilmesinden elde edilecek F_2 dölleri arasında Aa^5 genotipine sahip kuzuların kaç kg canlı ağırlığa sahip olması beklenir?

- a) 38 kg b) 46 kg c) 40 kg d) 42 kg e) 36 kg

X.6. Mısırlarda koçan uzunluğunun 3 lokusta birer çift allel tarafından belirlendiği varsayılmaktadır. 24 cm koçan uzunluğuna sahip mısır varyeteleri ($A_1A_1A_2A_2A_3A_3$) ile 18 cm'lik mısır varyeteleri ($a_1a_1a_2a_2a_3a_3$) melezlenmiş ve F_1 'ler kendilenmiştir. F_2 döllerinden rastgele seçilen 320 mısırdan kaç tanesinin triheterozigot ($A_1a_1A_2a_2A_3a_3$) genotipte olması beklenir?

- a)5 b)30 c)75 d)120 e)150

X.7. Bir koyun sürüsünde canlı ağırlık ortalaması 42 kg'dır. Bu sürüden 52 kg canlı ağırlık ortalamasına sahip bireyler damızlık olarak seçilmiştir. Bu sürünün döllerinin canlı ağırlık ortalaması 44 kg olmuş ise kalıtım derecesinin (h^2) kaç olması beklenir?

- a)0.10 b)0.25 c)0.40 d)0.20 e)0.50

X.8. Bir populasyonda bitki boyunun her birinde iki allel bulunan ve eklemeli etkili 2 lokus tarafından belirlendiği bilinmektedir. Çevre koşulları dikkate alınmadığında $A_1A_1A_2A_2$ genotipli bitkiler 40 cm, $a_1a_1a_2a_2$ genotipli bitkiler de 24 cm boyunda oluyorsa bunların melezlenmesinden elde edilecek F_2 döllerinde 28 cm boy ortalamasına sahip döllerin genotipinin nasıl olması beklenir?

- a) $A_1A_1A_2A_2$ b) $A_1a_1A_2A_2$ c) $A_1a_1a_2a_2$ d) $a_1a_1a_2a_2$
e) $A_1a_1A_2a_2$

X.9. Bir süt sığırı sürüsünde ortalama süt verimi 3000 kg çıkmıştır. Süt verimi 3500 kg ve daha fazla olan inekler yine böyle ineklerin erkek kardeşleriyle çiftleştirilmiş ve yavrular ilk laktasyon döneminde ortalama 3200 kg süt vermiştir. Buna göre aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- a)3500 kg ortalamanın 3200 kg kadarı genetikdir. ($h^2=3200/3500$)
b)3500 kg ortalamanın 3000 kg kadarı çevredendir. ($h^2=3000/3500$)
c)500 kg farkın 200 kg kadarı genetik farklılıktan kaynaklanmaktadır. ($h^2=200/500$)
d)500 kg farkın 200 kg kadarı çevre şartlarındandır. ($h^2=300/500$)
e)3000 kg ortalamanın 200 kg kadarı genetik farklılıktan kaynaklanmaktadır. ($h^2=200/3000$)

X.10. Kantitatif bir özelliğe her büyük gen 3 birim, her küçük gen 1 birim etki yaptığına göre 4 lokusta heterozigot bitkilerin kendilenmesinden elde edilen bitkilerle ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- a)Ortalaması 16'dir.
b)Genotipik değerleri 24 ile 8 arasında değişir.
c)Her bir genotipik değer arasındaki fark 4 birimdir.
d)Ortalaması 8'dir.
e)Ortalaması 32'dir.

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.

B Ö L Ü M S E K İ Z

POPULASYON GENETİĞİ

VIII.1- Giriş :

Populasyon genetiği, populasyonların genetik yapıları arasındaki farklılıkları inceler. Bu farklılıklar, bir populasyonun iki farklı generasyonu arasında olabildiği gibi, aynı zaman içerisinde iki farklı mekânda bulunan populasyonlar arasında da olabilir. Her iki durumda da farklılık, genetik yapıyı değiştiren birçok faktörün etkisi ile ortaya çıkabilir. O zaman populasyon genetiğinin gayesi, bir populasyonun genetik yapısını tanımlamak ve o yapıda generasyonlar boyunca meydana gelen değişmelerin sebeplerini incelemek şeklinde de ifade edilebilir. Bu sebepler evolüsyoner amiller olarak bilinir; çünkü bunların etkisi ile oluşan değişmeler populasyonun zaman içinde evolüsyonuna yol açar.

Böyle faktörlerin etkisinin düşünülmediği bir genetik modelin, gerçekte uyum halinde olması düşünülemez. Ancak genel bir bilimsel yol olarak, konuyu kavrayabilmek, yani bu evolüsyoner faktörlerin etkisini daha iyi anlamak ve incelemek için, önce bunların etkili olmadığı varsayılan, basitleştirilmiş bir populasyon modeli düşünülür. Bu model populasyona ideal populasyon da denilir. Modelin temelindeki varsayımlar şöylece özetlenebilir:

- **Populasyon sonsuz sayılacak genişliktedir.** Populasyon genişliği, populasyondaki birey sayısı demektir. Sonsuz genişlik varsayımı ile populasyonun şans oynamalarından (random drift) etkilenmediği varsayılmış, stokastik değil de deterministik bir model benimsenmiş olmaktadır.
- Populasyonda, üzerinde durulan özelliği determine eden genetik yapı bakımından, muhtelif genotipler arasındaki **çiftleşmeler rastgele** olmaktadır. Başka bir özellik bakımından çiftleşmeler rastgele olmayabilir. Ancak, üzerinde durulan özellikte çiftleşmelerin rastgele olmadığı özellik arasında bir genetik korelasyon yoksa, populasyon rastgele çiftleşiyor demektir.¹
- Farklı generasyonlardan bireyler arasında çiftleşme yoktur (**kesikli generasyonlar-discrete –non overlapping- generations**). Böylece, modelde, bir generasyondan bireylerle ertesi generasyondan bireylerin bir arada bulunduğu, yani çiftleşebildiği bir zaman sürekliliğinden, yaşama süresi gibi bir tesadüf değişkeninden kaçınılmış olmaktadır.
- Populasyonlar arasında **göç yoktur**.
- **Mutasyon olmamaktadır.** Yani populasyonda bir lokustaki allellerden herhangi biri, herhangi bir etkiyle değişmemektedir.

¹ Rastgele çiftleşen populasyonlara **panmictic populasyonlar**, rastgele çiftleşmeye **panmixia** denir. Eğer bu populasyonun bireyleri diploid (veya diploid davranışlı) ise, bunlara, Mendel açılma oranlarının uygulanabilirliğinden dolayı, **Mendelian Populasyonlar** denir. Diploid davranışlıdan kasıt, tetra- ve hexaploid buğday gibi, allopoloid organizmalardır.

- Genotipler arasında, çiftleşme şansı, döl verme kabiliyetleri ve bu döllerin döl verme yaşına kadar yaşama kabiliyetleri bakımından bir farklılık yoktur. Bu, genetik ve ıslah terminolojisinde, **seleksiyon yok** demektir.
- Kantitatif bir karakter bakımından popülasyonun genetik yapısı incelenirken, o karakter üzerinde gen etkisi ve genotip değeri olarak bilinen cebirsel tanımlamalar yapılmaktadır. Bu durumda da modeli basitleştirmek için, yukarıdaki varsayımlara ek olarak, cinsiyetler arasında fenotipik bir farklılık olmadığı, genlerin otozomlar üzerinde bulunduğu ve kromozom dışı faktörlerin, sitoplazmik unsurların etkili olmadığı varsayılmaktadır.

Kitabın bu bölümünde, ilk önce bu varsayımların geçerli olduğu model bir popülasyon ve tek bir lokustaki genetik yapı ele alınacaktır. Ne var ki, yukarıdaki varsayımlarla etkisi yok sayılan amillerin gerçekte birlikte çalıştıkları da unutulmamalıdır. Popülasyonun genetik yapısını değiştirici bu amillerin etkileri üzerinde yine bu bölümde daha sonra durulacaktır. Bu amillere, **evolüsyoner amiller** denilmekte olup **göç, mutasyon, seleksiyon ve şans** olarak bilinir. Bunlardan ilk üçü, sistematik etkili amillerdir; yani etkilerinin yönü ve miktarı tahmin edilebilir. Şans ise, dispersif etkili amil olarak tanımlanır, miktarı çalışılabilir ama yönünü önceden tahmin etmek mümkün değildir. Bu etkilerin birini, ikisini veya hepsini birden dikkate alan modeller de birer yaklaşım olmaktan öteye gidememektedir. Çünkü birlikte etkilerin (interaksiyonun) miktar ve mahiyetini belirlemek, bugün için, mümkün değildir.

Bir popülasyonun üzerinde durulan özellik bakımından genetik yapısı tanımlanırken, o özellik bakımından fenotipik bir varyasyon olup olmadığına bakılır. Sonra bu fenotipik varyasyonun ne kadarının genotipik farklılıklardan kaynaklandığı bulunmaya çalışılır. Bir popülasyon içinde bir genin farklı allelleri ve buna bağlı olarak farklı fenotipler bir arada gözlenebiliyorsa bu duruma **polimorfizm** denilir. O halde popülasyon genetiği çalışmalarının yöneldiği hedeflerden birisi de popülasyonların polimorfik durumda olup olmadığını araştırmaktır. Gerçekten bazı özellikler bakımından popülasyonlarda nadir olan mutant alleller istisna sayılırsa, hiç polimorfizm gözlenmez; bazı özellikler bakımından ise popülasyonlarda iki veya daha fazla fenotipin dolayısıyla allelin bir arada bulunduğu polimorfik bir durum söz konusudur.

Popülasyonun genetik yapısı, üzerinde durulan özellik bakımından popülasyonda mevcut genotiplerin frekansı ve bir genin allellerinin frekansı cinsinden tanımlanır. Popülasyonun **genotipik kompozisyonu**, üzerinde durulan özellik ile ilgili genotiplerin nisbi miktarlarıdır (frekanslarıdır)². **Fenotipik kompozisyon** da aynı şekilde bir özellik bakımından farklı fenotiplerin frekanslarıdır. Meselâ 50 kişilik bir grupta mavi gözlülerin sayısı 5 ise, mavi gözlülerin frekansı $5/50=0.10$ 'dur. Popülasyonun genetik yapısını tanımlarken kullandığımız bir diğer parametre gen (veya allel) frekanslarıdır. Popülasyonun

² Frekans denince istatistikte bir olgunun sayısı anlaşılır; bunun bütün olgular arasındaki nisbi sayısına ise nisbi frekans denir. Ancak popülasyon genetiğinde frekans deyince bu nisbi frekans anlaşılmaktadır; bu kitapta da bu teamüle uyulacaktır.

gen kompozisyonu da, bir genin allellerinin frekansıdır. Aşağıdaki bahiste bu genetik yapıya ilişkin tanımlar misallerle açıklanmıştır.

VIII.2- Bir Lokusta İki Allel

Bir popülasyonda A ve bunun alleli olan a bakımından üç genotip vardır: AA, Aa ve aa. Bu popülasyonda AA genotipli bireylerin frekansı f_1 , Aa genotiplilerin f_2 , aa genotiplilerin f_3 olsun, öyle ki, bunların toplamı 1'e eşittir:

$$f_1 + f_2 + f_3 = 1 \quad (\text{VIII.1})$$

f_i 'ler ilgili (i.ci) **genotip frekansı** olarak bilinir. Popülasyonun her bireyinde belirli bir hücrede bu lokustan iki tane vardır. Meselâ AA genotipli bir bireyde 2 adet A geni, Aa genotipli bir bireyde 1 adet A ve 1 adet a geni, aa genotipli bir bireyde de 2 adet a geni vardır. O zaman popülasyonda A geninin frekansı,

$$\frac{2f_1 + f_2}{2} = f_1 + \frac{1}{2}f_2 \quad (\text{VIII.2a})$$

ve a geninin frekansı,

$$\frac{f_2 + 2f_3}{2} = f_3 + \frac{1}{2}f_2 \quad (\text{VIII.2b})$$

Bu eşitlikleri şöyle bir mantıkla da çıkarmak mümkündür: AA genotipli f_1 kadar bireyin vereceği gametlerin tamamı A geni, Aa genotipli f_2 kadar bireyin vereceği gametlerin yarısı A geni taşıyacaktır. Aa genotipli f_2 kadar bireyin vereceği gametlerin yarısı a geni, aa genotipli f_3 kadar bireyin vereceği gametlerin tamamı a geni taşıyacaktır.

Misal: VIII.1- 500 bireylik bir popülasyonda, bunların 100'ünün AA, 350'sinin Aa ve 50'sinin de aa genotipinde olduğu belirlenmiştir. Gen ve genotip frekanslarını bulunuz.

$$\text{AA genotipinin frekansı } f_1 = 100/500 = 0.20$$

$$\text{Aa genotipinin frekansı } f_2 = 350/500 = 0.70$$

$$\text{aa genotipinin frekansı } f_3 = 50/500 = 0.10$$

$$\text{A geninin frekansı } (200+350)/1000 = 0.20 + 0.35 = 0.55$$

$$\text{a geninin frekansı } (350+100)/1000 = 0.35 + 0.10 = 0.45$$

Bu popülasyon, rastgele çiftleşme halinde hangi genotiplerden hangi frekanslarda döl verecektir? Yani gelecek generasyonda genotip frekansları ne olacaktır? Mümkün olan çiftleşmeler ve bunlardan elde edilecek döllerin genotipleri ve frekansları, Mendel'in birinci açılma kuralı uygulanarak aşağıdaki gibi tablo haline getirilebilir:

BÖLÜM 8

ZZT204 GENETİK DERSİ

8. Hafta Ders Notları

Kaynak: Prof. Dr. Orhan KAVUNCU (2020). Genetik Ders Notları

Mümkün Olan Çiftleşmeler	Çiftleşme Frekansı	Döl Genotiplerinin Frekansı (Çiftleşme Başına)		
		AA	Aa	aa
AA*AA	f_1^2	1	0	0
AA*Aa	$2f_1f_2$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0
AA*aa	$2f_1f_3$	0	1	0
Aa*Aa	f_2^2	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$
Aa*aa	$2f_2f_3$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
aa*aa	f_3^2	0	0	1

Tabloda genotip frekansları, iki cinsiyette aynı sayılmıştır. Böyle olmayabilen durumlar elbette mümkündür; bu durumlar Biyometri ve Genetik Ana Bilim Dalında verilmekte olan Populasyon Genetiği isimli lisansüstü dersinde ele alınmaktadır. Frekanslar iki cinsiyette aynı olduğuna ve genotipler rastgele çiftleştiğine göre, erkeklerin f_1 kadarı AA genotipli, dişilerin de f_1 kadarı AA genotiplidir. O halde rastgele bir çiftin erkeğinin de dişisinin de AA genotipinde olma ihtimali f_1^2 'dir. Aynı şekilde rastgele bir çiftin erkeğinin AA, dişisinin Aa olma ihtimali f_1f_2 , erkeğinin Aa dişisinin AA olma ihtimali de aynı şekilde f_1f_2 'dir. O halde, hangi genotipin hangi cinsiyette olduğuna bakılmaksızın, AA*Aa şeklinde bir çiftleşmenin frekansı $2f_1f_2$ 'dir. Tablodaki diğer çiftleşme frekansları da bu şekilde bulunmuştur.

Yeni (döl) generasyonunda genotip frekansları, tablodan aşağıdaki gibi bulunabilir:

$$f_1' = f_1^2 + f_1f_2 + \frac{1}{4}f_2^2 = (f_1 + \frac{1}{2}f_2)^2 \quad (\text{VIII.3a})$$

$$f_2' = f_1f_2 + 2f_1f_3 + \frac{1}{2}f_2^2 + f_2f_3 = 2f_1(\frac{1}{2}f_2 + f_3) + f_2(\frac{1}{2}f_2 + f_3) = 2(f_1 + \frac{1}{2}f_2)(f_3 + \frac{1}{2}f_2) \quad (\text{VIII.3b})$$

$$f_3' = \frac{1}{4}f_2^2 + f_2f_3 + f_3^2 = (\frac{1}{2}f_2 + f_3)^2 \quad (\text{VIII.3c})$$

Dikkat edilirse, bu yeni generasyonda da, bireylerin vereceği gametlerin $f_1' + (1/2)f_2'$ kadarı A, $f_3' + (1/2)f_2'$ kadarı da a geni taşıyor olacaktır. Ebeveyn generasyonundaki gen frekansları cinsinden yazılacak olursa,

$$f_1' + \frac{1}{2}f_2' = (f_1 + \frac{1}{2}f_2)^2 + (f_1 + \frac{1}{2}f_2)(f_3 + \frac{1}{2}f_2) = f_1 + \frac{1}{2}f_2 \quad (\text{VIII.4})$$

$$f_3' + \frac{1}{2}f_2' = (f_3 + \frac{1}{2}f_2)^2 + (f_1 + \frac{1}{2}f_2)(f_3 + \frac{1}{2}f_2) = f_3 + \frac{1}{2}f_2$$

bulunur, burada $f_1 + f_2 + f_3 = 1$ olduğuna dikkat! Görülüyor ki, rastgele çiftleşmenin devamı halinde gen frekansları ileri generasyonlarda değişmeden baştaki frekanslara eşit

kalmaktadır. Buradan genotip frekanslarının da daha ilk rastgele çiftleşme generasyonunda bir sabite ulaştığı görülüyor. Gen frekanslarını

$$p = f_1 + \frac{1}{2} f_2 = f_1' + \frac{1}{2} f_2'$$
$$q = f_3 + \frac{1}{2} f_2 = f_3' + \frac{1}{2} f_2'$$
(VIII.5)

yazarak, genotip frekanslarını bunlar cinsinden

$$p^2 \rightarrow AA, 2pq \rightarrow Aa, q^2 \rightarrow aa$$

şeklinde ifade edebileceğimiz açıktır.

Misal: VIII.2- Misal VIII.1'deki populasyonda ertesi generasyonda gen ve genotip frekansları ne olur? Yine 500 döl alınmış olsaydı, bunların kaç AA, kaç Aa, kaç aa genotipinde olsun beklenirdi?

(VIII.3) numaralı eşitliklerden AA genotipinin frekansı

$$f_1' = (0.55)^2 = 0.3025$$

Aa genotipinin frekansı

$$f_2' = 2(0.55)(0.45) = 0.4950$$

ve aa genotipinin frekansı

$$f_3' = (0.45)^2 = 0.2025.$$

Beklenen mutlak frekanslar da

$$500 * (0.55)^2 = 151$$

$$500 * 2 * 0.55 * 0.45 = 248$$

$$500 * (0.45)^2 = 101$$

olarak bulunur.

Görülüyor ki, başlangıçtaki genotipik kompozisyon ne olursa olsun, populasyon rastgele çiftleşmenin ilk generasyonunda sabit genotip frekanslarına ulaşır. Artık rastgele çiftleşmenin devamı halinde, her generasyon p^2 kadar AA, $2pq$ kadar Aa ve q^2 kadar aa olacaktır. Bu denge haline, 1908 yılındaki yayınlarında birbirlerinden bağımsız olarak gösteren iki araştırmacının adına izafeten **Hardy-Weinberg dengesi** denilmektedir. Aynı sonuçları Chetverikov isimli bir Rus Genetikçi de bulmuştur (Griffiths ve ark. 2000).

Hardy-Weinberg dengesi ile iki ayrı denge hali belirtilmektedir: Bunlardan ilki, rastgele çiftleşen populasyonlarda gen ve genotip frekanslarının generasyonlar boyunca sabit kalmasıdır. Rastgele çiftleşmeden ayrıldığı vakit, daha ileride görüleceği üzere, gen frekansları değişmez, ancak genotip frekanslarında değişme olur. O halde rastgele

çiftleşmenin etkisini vurgulamak bakımından, Hardy-Weinberg dengesi, genotip frekanslarının generasyonlar boyunca sabit kalması olarak ifade edilebilir.

İkinci denge hali ise, gen frekansları ile genotip frekansları arasındaki ilişkidir. (VIII.5) numaralı eşitliklerden

$$f_1 = p^2 \quad f_2 = 2pq \quad f_3 = q^2$$

yazılabilir. Gen ve genotip frekansları arasındaki bu ilişki, rastgele çiftleşen sonsuz büyüklükteki bir populasyonda, bu bölümün başındaki varsayımların geçerli olduğu her lokus için geçerlidir. Hardy-Weinberg dengesindeki bir populasyonda gen ve genotip frekansları birbirinden tahmin edilebilir.

Misal: VIII.3 (Griffiths ve ark. 2008'den) - Bir fare populasyonunda yapılan bir araştırma, farelerin 384'ünün AA, 210'unun Aa ve 260'nın aa genotipinde olduğunu ortaya koymuştur. a) Allel (gen) frekanslarını hesaplayınız. b) Rastgele çiftleşme halinde ertesi generasyonda da 854 döl elde edilse bunların genotip frekansları ne olur? c) Bu populasyon dengede midir?

a) $N = 384 + 210 + 260 = 854$

$$f_1 = 384/854 = 0.450 \quad f_2 = 210/854 = 0.246 \quad f_3 = 260/854 = 0.304$$

$$p = 0.450 + 0.123 = 0.573 \quad q = 0.304 + 0.123 = 0.427$$

b) Ertesi generasyon döl frekansları Hardy-Weinberg dengesine uygun olacağından, genotiplerin beklenen mutlak frekansları

$$f(AA) = 854 * (0.573)^2 = 280$$

$$f(Aa) = 854 * (2 * 0.573 * 0.427) = 418$$

$$f(aa) = 854 * (0.427)^2 = 156$$

c) Populasyon başlangıçta dengede değildir. Çünkü Hardy-Weinberg dengesine göre beklenen frekanslarla gerçek frekanslar arasındaki fark, tesadüfe (örneklemekten kaynaklanan şans oynamasına) bağlanamayacak kadar büyüktür. χ^2 testi bunu ortaya koyar:

$$(384 - 280)^2 / 280 + (210 - 418)^2 / 418 + (260 - 156)^2 / 156 = 211.464$$

Bu kadar yüksek bir değer, 1 sd.li khi kare dağılımında oluş ihtimali .01'den çok daha küçüktür. Ancak rastgele çiftleşmenin ilk generasyonunda HW dengesine göre beklenen genotip kompozisyonu b) şıkında görüldüğü gibi ortaya çıkar.

Dominansın Varlığı: Dominans halinde her genotipe bir fenotip düşmeyecek, populasyonda sadece iki fenotip olacaktır. AA ve Aa genotipliler dominant fenotipte, aa genotipliler ise resesif fenotipte olacaktır. Ama en başta bahsedilen varsayım altında, yani Hardy-Weinberg dengesindeki populasyonlarda gen ve genotip frekansları bulunabilir:

aa genotiplilerin frekansı q^2 kadar olacağından bunun karekökü a geninin frekansını verecektir. Buradan da dominant genin frekansı, $p=1-q$ formülünden bulunur. Genotip frekanslarını da burada tahmin etmek kolaydır: Populasyonda p^2 kadar AA, $2pq$ kadar Aa ve q^2 kadar da aa genotipli birey var demektir.

Misal: VIII.4 (Düzgüneş ve Ekingen 1983)- Sığırlarda siyah renk diğer renklere dominanttır. Buna göre 236 adet siyah renkte, 84 adet diğer renklerde sığır bulunan bir sürüde siyah (B) renk geninin, diğer renklerden oluş genlerinin (b) toplam frekansını ve genotip frekanslarını hesaplayınız. Populasyonda siyah olmayan sığırlar, bb genotipli olup bunların frekansı $84/(236+84)=0.2625$ olarak bulunur. Bunların hepsini, farklı olsalar bile siyah olmamak fenotipinde gösterdiğimizize dikkat!

Buradan, populasyonun Hardy-Weinberg dengesinde olduğu varsayımı ile b geninin frekansı $q=\sqrt{q^2}=\sqrt{0.2625}\cong 0.51$ bulunur. Buradan B geninin frekansı, $p=1-q=1-0.51=0.49$ olarak hesaplanır. Genotip frekanslarını da aşağıdaki gibi buluruz:

BB genotipli siyah sığırların frekansı $p^2=0.49^2=0.2401\cong 0.24$,

Bb genotipli siyah sığırların frekansı: $2pq=2*0.49*0.51=0.4998\cong 0.50$

Diğer renklerdeki genotiplerin (bb) frekansı $q^2\cong 0.26$.

Buna göre $236+84=320$ adet sığırın $320*0.24\cong 76$ 'sı BB genotipinde, $320*0.5=160$ 'ı Bb genotipinde demektir. Genotipini bb olarak gösterdiğimiz diğer renklerdeki sığırların sayısı olan 84'ü ise zaten q^2 'yu hesaplamak için kullanmıştık.

VIII.3- Bir Lokusta Çok Allel

Daha önceki derslerde bahsedildiği gibi, bir populasyonda bir lokusta ikiden fazla allel de bulunabilir. Meselâ m kadar allel olan bir durumda gen frekanslarını p_i , $i=1,2,\dots,m$ olarak gösterebiliriz. Burada $\sum p_i=1$, $i=1,2,\dots,m$ olduğuna dikkat! Genotip frekansları da, Hardy-Weinberg dengesine göre, $(\sum p_i)^2$ ifadesinin açılımından elde edilen terimlere eşit olacaktır.

Misal: VIII.5- Bir populasyonda belirli bir lokusta üç allel bulunduğu tespit edilmiştir. Populasyonda meydana gelen gametlerden rastgele 500 tanesinden 250'sinin A_1 , 140'nın A_2 ve 110 tanesinin de A_3 geni taşıdığı bulunmuştur. Populasyon rastgele çiftleştiğine (Hardy-Weinberg dengesinde olduğuna) göre genotipleri ve frekanslarını yazınız.

Gen frekansları: $p_1=250/500=0.50$, $p_2=140/500=0.28$ ve $p_3=110/500=0.22$

Populasyonda 6 adet genotip mümkündür: A_1A_1 , A_1A_2 , A_1A_3 , A_2A_2 , A_2A_3 ve A_3A_3 . Bunların frekansları aşağıdaki gibi olsun beklenir:

$$P(A_1A_1)=p_1^2=(250/500)^2=0.25$$

$$P(A_1A_2)=2p_1p_2=2*(250/500)*(140/500)=2*0.50*0.28=0.28$$

$$P(A_1A_3)=2p_1p_3=2*0.50*0.22=0.22$$

$$P(A_2A_2)=p_2^2=0.28^2=0.0784$$

$$P(A_2A_3)=2p_2p_3=2*0.28*0.22=0.1232$$

$$P(A_3A_3)=p_3^2=0.22^2=0.0484$$

Genotip frekanslarının toplamının da, gen frekanslarının toplamının da 1 etmesi gerektiğine dikkat ediniz.

Çok allel durumunda dominans halinde hesaplama biraz daha zor olur. Gen ve genotip frekanslarının hesabı yine Hardy-Weinberg dengesi varsayımına göre yapılır.

Misal: VIII.6- İnsanlarda A, B kan grubundan oluş, bir lokustaki üç gen tarafından kontrol edilmektedir. Bir şehirden rastgele alınan 1000 kişilik bir örnekte 360 kişi A kan grubundan, 298 kişi B kan grubundan, 280 kişi AB kan grubundan ve geri kalan 62 kişinin de 0 kan grubundan olduğu bulunmuştur. Gen ve genotip frekanslarını bulunuz.

A kan grubundan oluş sağlayan genle (A_1) B kan grubundan oluşu sağlayan gen (A_2), 0 kan grubundan olmayı sağlayan gene (A_3) dominant olup aralarında kodominans vardır. Bu genlerin frekanslarını sırasıyla p_1 , p_2 ve p_3 olarak gösterelim. Bu durumda A kan grubundan olan bireyler A_1A_1 veya A_1A_3 genotipinde olurlar. Bunların toplam frekansı $p_1^2+2p_1p_3$ olacak demektir. B kan grubundan bireyler de A_2A_2 veya A_2A_3 genotipinde olup frekansları $p_2^2+2p_2p_3$ kadardır. AB kan grubundan olanlar A_1A_2 genotipinde olup frekansları $2p_1p_2$ kadar, 0 kan grubundan olanlar da A_3A_3 genotipinde ve frekansları p_3^2 kadardır.

0 geninin frekansı: $p_3=\sqrt{p_3^2}=\sqrt{62/1000}\cong 0.249\cong 0.25$. A kan grubundan olanların frekansı $p_1^2+2p_1p_3$ olduğundan, A ve 0 kan grubundan olanların toplamı, $(p_1^2+2p_1p_3+p_3^2)=(p_1+p_3)^2$ kadardır. Buradan $p_1+p_3=\sqrt{(p_1+p_3)^2}=\sqrt{(360+62)/1000}=0.65$ ve gen frekanslarının toplamı 1 etiğinden $p_2=1-p_1-p_3=1-0.65=0.35$ bulunur. A kan grubundan oluşu sağlayan A_1 geninin frekansı da bu durumda $1-(0.35+0.25)=0.40$ 'tır.

Genotip frekansları için A kan grubundan homozigotların frekansı $p_1^2=0.16$, heterozigot olanların frekansı, $2p_1p_3=2*0.40*0.25=0.20$ kadardır. Yani A kan grubundan olan 360 bireyin 160'ı homozigot, 200'ü ise heterozigottur. Diğer genotipleri hesaplamak okuyucuya bırakılmıştır.

VIII.4- Evolüsyoner Amiller

Daha önce de bahsedildiği gibi bir populasyonun genetik yapısını değiştiren amiller göç, mutasyon, seleksiyon ve şanstır. Bunlardan ilk üçüne sistematik, sonuncusuna da dispersif amil dendiği daha önce açıklanmıştı.

Sistematik amillerden göç ve mutasyon, populasyon içindeki varyasyonun başlıca sebebi olarak düşünülür; çünkü bunlar populasyonda daha önce gözlenmeyen farklı allellerin sebebidir. Aslında göçle yeni allellerin populasyona taşınması için onların da mutasyonla meydana gelmiş olması lazımdır. Seleksiyon ise işleyiş mekanizmasına göre çoğu zaman populasyonda varyasyonu azaltıcı, bazı mekanizmalarda ise artırıcı rol oynar. Şans ise, dispersif amil olarak nitelenmesinden de anlaşılacağı gibi bazı populasyonlarda tamamen tesadüfen bir allel, bazı populasyonlarda başka bir allel lehine çalışarak populasyon içi varyasyonu azaltırken populasyonlar arası varyasyonu artırıcı rol oynar.

Gen frekansını değiştiren amiller, Zootehni Bölümü, Biyometri ve Genetik Ana Bilim Dalında lisansüstü ders olarak okutulan Populasyon Genetiği dersinde ayrıntılı bir şekilde ele alınmaktadır. Burada bunların her biri ayrı ayrı ve özet olarak incelenecektir:

VIII.4.1- Mutasyon

Daha önce mutasyon bahsinde söylendiği gibi, canlılar âleminde gözlenen varyasyonun birincil sebebi mutasyondur. Populasyonlarda yabancı olarak bulunan bir allelin, bir bireyin ana cinsiyet hücrelerinde veya gametlerinde tek bir baz değişikliğiyle başka bir allele dönüşmesiyle dahi ortaya çıkabilen mutant alleller, zamanla ve şansın etkisiyle populasyonda çoğalarak polimorfik bir durumun ortaya çıkmasını sağlarlar. Populasyonda bir generasyonda bir allelin, başka bir allele dönüşme ihtimaline mutasyon hızı denir.

Bir gen içinde bir veya birkaç baz değişikliği şeklindeki nokta mutasyonlarının her generasyon devam ettiği varsayılır. Mutasyon olmaya başlayınca populasyon denge frekanslarından ayrılmış olur ve sonunda yeni bir denge noktasına ulaşır. Bu denge frekanslarına ulaştıktan sonra da mutasyon devam eder; ancak yeni denge frekansları değişmez.

VIII.4.2- Göç

Uzun süredir kendi içinde kapalı yetişen küçük populasyonlar biraz sonra göreceğimiz gibi, bir müddet sonra örneklemenin (şansın) etkisiyle homozigotlaşırlar, yani bir lokusta genin frekansı 1, diğerleri sıfır olur. Bu süreç, tamamen tesadüfen, bir populasyonda bu allelin, başka bir populasyonda başka bir allelin sabitleşmesi şeklinde cereyan eder.

İşte böyle bir populasyona başka bir populasyondan göç, mutasyondan sonra, populasyonda polimorfizm meydana getirecek ikinci amil olarak düşünülür. Yani

populasyonlarda genetik varyasyonun ikinci bir sebebi göçtür. Burada da mutasyona benzer bir süreçle, her generasyon belirli bir miktar göç alan populasyonun gen frekansı artık dengede değildir. Göç yeni allellerin populasyona taşınmasına sebep olur ve bir süre sonra populasyon yeni bir denge kompozisyonuna ulaşır.

VIII.4.3- Seleksiyon

Seleksiyon, populasyondaki bireylerin fitness değerlerindeki farklılıktır. Bir bireyin fitness değeri, ertesi generasyona o bireyin katkısı olarak düşünülür ki bu da cinsi olgunluğa kadar yaşayan döl sayısı demektir.

Tarımdaki ıslah çalışmalarında biz bunu kendimiz belirleriz; belirli fenotipe sahip bireyleri ertesi generasyonun ebeveyni olarak (damızlık, anaç, tohumluk) olarak ayırırız. Buna **sun'i seleksiyon** denir. Tabiatda da böyle bir seleksiyon kendiliğinden olmaktadır. Tabiatda bazı genotiplerin diğerlerine göre daha fazla döl verme şansına sahip olmasına, Darwin'den beri tabii seleksiyon denilmektedir.

Polimorfik bir populasyonda seleksiyonun etkisi tartışmalıdır. Eğer seleksiyon heterozigotlar lehine ise o zaman populasyonda seleksiyon varyasyonu artırıcı veya en azından muhafaza edici bir rol oynamaktadır. Ne var ki, tabiatda böyle bir heterozigotluk avantajına ait örnekler çok fazla değildir (Hartl ve Clark, 2007).

Seleksiyon tek bir özellik bakımından fenotipe göre cereyan etmez. Tersine onu, bütün bir ömür boyunca toplam fenotip üzerinden çalışan bir mekanizma olarak düşünmek gerekir. Böyle bir seleksiyonun, üzerinde durulan özellik bakımından etkisi, o özellik bakımından farklı fenotiplerin ve genotiplerin fitness değeri üzerinden ölçülür.

Populasyonda resesif bir gen istenmiyorsa onu ayıklama şeklinde yapılacak seleksiyonun etkisi her generasyon resesif genin frekansının azalması şeklinde olacak, fakat frekans tamamen sıfır olamayacaktır. Çünkü resesif gen heterozigotlarda bir şekilde var olmaya devam edecektir. Resesif genin frekansı, seleksiyona başladığında ne kadar yüksek ise seleksiyonun etkisi o kadar yüksek ve hızlı olacak demektir. Tersine seleksiyon resesif gen lehine yapılıyorsa o zaman sonuç teorik olarak bir generasyonda alınacak demektir.

Kantitatif karakterler için seleksiyonun etkisini daha önce ele almıştık. Kalıtım derecesi ne kadar yüksekse seleksiyonun etkisi o kadar yüksek olur. Seleksiyon üstünlüğü (i) ve kalıtım derecesi (h^2) birlikte genetik ilerlemeyi (ΔG) belirler. Kantitatif genetik bahsinde bu konuda yeterince bilgi verilmiştir.

Tabiatda seleksiyonun populasyon içindeki polimorfizmi artırıcı etkisine ait çok örnek yoksa da, farklı ekolojik şartlardaki populasyonların genetik yapılarının birbirinden farklılaşmasında bir rol oynadığı daha net söylenebilir. Çünkü bir ekolojiye bir genotip daha iyi uyum sağlarken, diğer ekolojiye başka bir genotip daha iyi uyum sağlayabilir.

VIII.4.4- Şans

Populasyonların sonsuz büyüklükte olmadığını biliyoruz. O zaman her populasyon, büyüklüğüne bağlı olarak, ertesi generasyonu meydana getirmek üzere çifteleşecek bireylerin ve bunların verdiği gametlerin örneklenmesinden kaynaklanan bir şans etkisine maruzdur. Nitekim populasyonların genetik yapılarının generasyonlar boyunca tesadüfi dalgalanmalar gösterdiği birçok bilim adamı tarafından müşahade edilmiştir.

Şans ve örnekleme tabirlerini burada eş anlamlı olarak kullanıyoruz. Çiftleşen bireylerin belirlenmesinin ve bunlardan elde edilen gametlerin birleşmesinin basit tesadüf örneklemeyle olduğu varsayımına göre, bu kullanım isabetlidir. Seleksiyonda da bir örnekleme söz konusudur ama orada basit tesadüf örnekleme değil, her genotipin döl verme şansının aynı olmadığı bir örnekleme, amaçlı örnekleme söz konusudur.

Şansın etkisi, populasyon genişliğine ve allel frekansına bağlıdır. Populasyon ne kadar küçükse şansın etkisi o kadar fazladır. Bir allelin frekansı 0.01 ise bunun küçük bir populasyonda tamamen kaybolma şansı, frekansın 0.30 olduğu yine aynı genişlikteki bir populasyondakine nazaran çok daha fazladır.

Gerçek populasyonlarda gen frekansını değiştiren amillerin hepsi birlikte çalışır. Farklı bölgelerdeki populasyonların her birinin başka bir dengeye doğru yönelmesini sağlayan bu etkiler bu populasyonların gen frekansları bakımından birbirinden farklılaşmasını sağlar.

VIII.5- Çalışma Problemleri

- XI.1. Rastgele çiftleşen bir populasyonda “a” geninin frekansı 0.6 bulunmuştur. Populasyondan rasgele alınan 400 bireyin genotip kompozisyonu nasıl olsun beklenir?
a)144 AA, 192 Aa, 64 aa b)144 aa, 192 Aa, 64 AA c)240 A, 160 a
d)160 A, 240 a e)336 A- fenotip, 64 a fenotip
- XI.2. Allelleri arasında tam dominanslık bulunan bağımsız A ve B lokusları bakımından rastgele çiftleşen bir populasyonda “a” allelinin frekansı 0.2, “b” allelinin frekansı da 0.3 olarak hesaplanmıştır. Bu populasyondan rastgele alınan 100 bireyden kaç tanesinin AAbb genotipli olması beklenir?
a)(0.64) x (0.49) x100 b)(0.04) x (0.09) x 100 c)(0.04) x (0.49) x 100
d)(0.2) x (0.7) x 100 e)(0.64) x (0.09) x 100
- XI.3. Sığırlarda siyah tüylü olmayı belirleyen gen diğer renkleri sağlayan genlere dominant etkilidir. 500 başlık bir sığır populasyonunda 455 sığır siyah tüy renkli olduğuna göre bu populasyonda siyah olmayı sağlayan genin frekansı nedir?
a)0.7 b)0.49 c)0.3 d)0.09 e)0.01
- XI.4. İnsanlarda AA, AB ve BB olmak üzere 3 farklı hemoglobin genotipi bulunmaktadır. 200 kişinin yaşadığı bir köyde yapılan bir çalışma sonucunda hemoglobin A geninin frekansı (p_A) 0.20 olarak bulunmuştur. Buna göre bu köyde evliliklerin rastgele olduğu varsayıldığında 1 yıl sonra doğacak 50 çocuktan kaç tanesinin hemoglobin AB tipinde yani heterozigot genotipte olması beklenir?
a)2 b)10 c)16 d)32 e)40
- XI.5. Sığırlarda Faktör-11 (kanın pıhtılaşmaması) genetik kusuru otozomal bir kromozom üzerinde bulunan resesif bir gen tarafından belirlenmektedir. 1000 başlık bir sürüde 990 tane normal sığır tespit edilmiştir. Bu sürüde boğalar ile ineklerin rastgele çiftleştikleri varsayılırsa doğacak toplam 500 buzağıdan kaç tanesinin dominant homozigot genotipte olması beklenir?
a)5 b)50 c)90 d)405 e)450
- XI.6. Bir fare populasyonunda yapılan bir araştırma sonucunda AA genotipinde 810 birey, Aa genotipinde 180 birey ve aa genotipinde 10 birey saptanmıştır. Buna göre bu populasyondaki “A” ve “a” genlerinin frekansları sırasıyla nedir? Not: A’nın frekansı p, a’nın frekansı q ile gösterilmiştir.
a)p=0.9, q=0.1 b)p=0.1, q=0.9 c)p=0.81, q=0.01
d)p=0.4, q=0.6 e)p=0.6, q=0.4
- XI.7. Nüfusu 1000 olan bir kasabada 480 Aa, 360 AA ve 160 aa genotipinde insan bulunmaktadır. Bu populasyondaki AA ve Aa genotiplerinin frekansları sırasıyla nedir?
a) 0.48, 0.36 b) 0.6, 0.4 c) 0.36, 0.48
d) 0.4, 0.6 e) 0.84, 0.16

- XI.8. Aşağıdaki bilgilerden hangisi yanlıştır?
- a) Bir popülasyonda göç olursa gen ve genotip frekansları değişebilir.
 - b) Bir popülasyonda seleksiyon yapılması durumunda gen ve genotip frekansları değişebilir.
 - c) Bir popülasyonda mutasyon meydana gelmesi halinde gen ve genotip frekansları değişebilir.
 - d) Bir popülasyonda modifikasyon meydana gelmesi halinde gen ve genotip frekansları değişebilir.
 - e) Bir popülasyonda farklı generasyonlar arası çiftleşmeyle gen ve genotip frekansları değişebilir.
- XI.9. Sığırlarda DUMPS hastalığı bakımından normal (hasta olmayan) fenotipli olmayı belirleyen gen (D), hasta olmayı belirleyen mutant gene (d) tam dominanttır. Hardy-Weinberg dengesinde olan 1000 başlık bir Siyah Alaca sığır popülasyonunda 960 sığır normal fenotipli olduğuna göre, bu popülasyonda normal olmayı belirleyen genin frekansının (p) kaç olması beklenir?
- a)0.2 b)0.8 c)4 d)0.04 e)0.96
- XI.10. Sığırlarda BLAD genetik hastalığı otozomal bir kromozom üzerinde bulunan resesif bir gen (b) tarafından belirlenmektedir. 100 siyah alaca sığırdan oluşan bir sürüde 99 sığır normal fenotipli olarak tespit edilmiştir. Normal olmayı sağlayan genin (B) frekansı kaçtır?
- a)0.99 b)0.90 c)0.81 d)0.01 e)0.10

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.

BÖLÜM DOKUZ

GENETİK MATERYAL KAVRAMI VE DNA MOLEKÜLÜ

IV.1- Giriş:

Genlerin, kromozomlarda bulunduğu, çünkü kromozomların ebeveynden döle geçişi ile genlerin ebeveynden döle geçişi arasında tam bir paralellik bulunduğu bilgisinin nasıl geliştiğini önceki bölümlerde el aldık. Bundan sonra kromozomların yapısı ile çalışmalara paralel olarak genin fiziki ve kimyevi yapısı üzerinde çalışmalar yoğunlaştı. Kromozomun yapısında yer alan kimyevi elemanların her birisi genetik materyal olabilirdi. Biyolojik moleküller olarak bilinen proteinler, yağlar, karbonhidratlar ve nükleik asitler potansiyel adaylardı.

Genetik materyal, genlerin daha önceden belirlenmiş olan bazı özelliklerini gerçekleştirebilecek bir yapıya sahip olmalıydı. Genlerin bu özellikleri, kendini çoğaltma, sahip olduğu bilgiyi fenotipe aktarabilme ve değişime uğrayabilme olarak daha önce bu kitabın giriş bölümünde açıklanmıştı. Bu özelliklere uygun bir materyal kromozomların bünyesinde bulunan makro moleküllerden acaba hangisiydi? Başlangıçta bilim adamlarının tercihi daha çok proteinlerden yana idi. Çünkü kromozomlarda proteinler, yağlar ve karbonhidratlardan çok daha fazla miktarlardaydı. Proteinler ayrıca, kromozomlarda yine kendisi gibi çok bulunan diğer molekülden, DNA'dan, çok daha karmaşık bir yapıya sahipti ve DNA gibi basit bir molekülün genetik materyal olması beklenmiyordu. DNA'nın yapısıyla ilgili çalışmalar, genetik materyalin DNA olduğu keşfedildikten sonra yoğunlaştı.

DNA'ya giden bu bilimsel süreci özetlemek gerekirse (Griffiths ve arkadaşları, 2008):

1. Genlerin - Mendel'in kalıtım faktörlerinin - bazı özel karakterlerle ilişkilerinin olduğu bulunmuş, fakat bu genlerin fiziki yapıları anlaşılammıştı. Benzer şekilde mutasyonların genlerin fonksiyonlarını değiştirdiği bulunmuş, fakat mutasyonun ne olduğu anlaşılammıştı.
2. Bir gen bir protein hipotezi, genlerin proteinlerin yapısını kontrol ettiğini farz ediyordu.
3. Genlerin kromozomlar üzerinde bulunduğu biliniyordu.
4. Kromozomların DNA ve proteinden teşekkül ettiği bulunmuştu.
5. 1920'lerde başlayan bir seri denemelerin sonunda DNA'nın genetik materyal olduğu aydınlandı. Bu denemeler, bir fenotipteki bakteri hücrelerinin, başka bir fenotipteki hücrelere dönüşebildiğini ve dönüştürücü amilin DNA olduğunu ortaya koydu.

Watson Crick modeli olarak 1953'te ortaya konan DNA modeli, önceki çalışmalarla biriken bilginin doğru okunması ve doğru kullanılmasıyla mümkün olmuştur. O bakımdan Watson Crick modelini ele almadan önce o zaman kadar biriken bilgiyi özetlemekte fayda görülmüştür. Bu bilgileri ortaya koyan çalışmalarla, DNA'nın genetik materyal olduğunun anlaşılması sağlandı, DNA'nın kimyasal kompozisyonu ve organik bazların oranıyla ilgili veriler ortaya kondu, uzmanlara DNA'nın çapı, boyu ve sarmal yapısı ile ilgili bilgiler veren ve X ışınlarının kırılmasından oluşan röntgenler çekildi.

IV.2- DNA'nın Genetik Materyal Olduğunun Bulunması

Genler kromozom üzerinde bulunduğuna göre genlerin yapısı, kromozomları oluşturan maddelerden meydana gelmiş olmalıydı. Daha önce ifade ettiğimiz gibi kromozomların yapısında esas olarak nükleik asitler ve proteinler bulunmaktadır. O halde mantıken genlerin yapısını da bu iki maddeden birisi veya her ikisi oluşturmalıdır. Bu maddenin DNA olduğunu, Watson ve Crick (1953) modelinden önce ortaya koyan deneyler, Griffith (1928), Avery, Mcleod ve McCarty (1944) ve Hershey ve Chase (1952) tarafından yapılan deneylerdir. Şimdi bunları özet olarak göreceğiz. Bu bölümdeki bilgiler geniş ölçüde Griffith ve arkadaşları 2008'den alınmıştır.

IV.2.1- Dönüşümün Bulunması

Frederick Griffith, 1928'de *Streptococcus pneumoniae* bakterisiyle gerçekleştirdiği deneyler esnasında şaşırtıcı bir gözlem yaptı. İnsanlarda zatürreye yol açan bu bakteri, normalde farelerde öldürücüdür. Ancak bu bakteri türünün bazı hatları daha az virulent (hastalık veya ölüme yol açmaya daha az mütemayil) olmak üzere evrilmiştir. Griffith deneylerinde, laboratuvar ortamında yetiştirildiği zaman kolonilerinin görüntüsünden ayırt edilebilen iki hat kullandı. Bir hat, birçok laboratuvar hayvanında öldürücü olan normal virulent tipti. Bu hattın hücreleri, kolonilere düz saydam görünüm verecek şekilde polisakkaritle kaplanmıştı, böylece bu hat S (İngilizce smooth kelimesinin baş harfi) olarak belirlendi. Griffith'in diğer hattı, farelerde yetişen fakat öldürücü olmayan mutant bir nonvirulent tipti. Bu hattın kolonileri pürüzlü mat bir görüntüye sahipti, çünkü hücrelerde polisakkarit kapsül yoktu; bu hatta R (İngilizce rough kelimesinin baş harfi) denildi.

Griffith bazı virulent hücreleri kaynatarak öldürdü. Sonra bu ısıdan ölmüş hücreleri farelere enjekte etti. Fareler yaşadı, yani ölü hücrelerin karkasları ölüme yol açmamıştı. Fakat ısıdan ölmüş virulent hücrelerle nonvirulent canlı hücrelerin bir karışımının enjekte edildiği fareler ölüyordu. Dahası bu ölü farelerden alınan canlı bakteri hücreleri, düz saydam görümlü koloniler (S formunda) veriyordu ve sonraki enjeksiyonlarda da virulent etkiye sahiptiler. Bir şekilde, kaynatılmış S hücrelerinin ölü hücre kalıntıları, canlı R hücrelerini canlı S hücrelerine çeviriyordu. Bu süreç, *dönüşüm* (*transformasyon*) olarak isimlendirildi. Griffith'in denemesi Şekil: IV.1'de şematik olarak gösterilmiştir.

Bir sonraki adım, ölü verici (donör) hücrelerin hangi kimyevi unsurunun bu dönüşüme yol açtığını belirlemektir. Bu madde alıcı (recipient) hattın genotipini değiştirmişti ve öyleyse kalıtım materyali olmaya adaydı. Bu problem 1944'te Oswald Avery ve iki çalışma arkadaşı Colin Mcleod ve Maclyn McCarty tarafından yürütülen deneylerle çözüldü. Onların probleme yaklaşımı, ölü hücreler kalıntısındaki kimyevi maddelerin bütün ana kategorilerini, her defada birisi olmak üzere, sırayla yok etmek ve kalıntının dönüştürme yeteneğini yitirip yitirmediğini keşfetmektir. Virulent hücreler düz saydam bir polisakkarit kaputa sahipti, hâlbuki nonvirulentlerde bu yoktu, o halde polisakkaritler dönüştürücü amil olmaya açık bir adaydı. Ancak polisakkaritler imha edildiği zaman karışım hala dönüştürüyordu. Proteinler, yağlar ve ribonükleik asitlerin (RNA) benzer şekilde dönüştürücü amil olmadıkları gösterildi. Karışım dönüşüm yeteneğini, sadece verici ölü hücre kalıntısı DNA'yı parçalayan deoksiribonükleaz enzimiyle (DNase) muamele edildiği zaman kaybetti (Şekil: IV.2). Bu sonuçlar DNA'nın genetik materyal olduğunu kuvvetle vurguluyordu. Şimdi biliniyor ki, virulent olmayı

sağlayan DNA parçaları, bakteri kromozomuna girer ve virüent olmamayı sağlayan mukabilleriyle yer değiştirir.

IV.2.2- Hershey-Chase Denemesi

Avery ve arkadaşları tarafından yürütülen denemeler kesindi, fakat birçok bilim adamı proteinler gibi gelişmiş makro moleküller varken DNA'yı genetik materyal olarak kabul etmekte isteksizdi. Nasıl olur da DNA gibi basit bir molekül, yeryüzündeki bütün hayat çeşitliliğini kodlayabilirdi? Alfred Hershey ve Martha Chase bakterilere bulaşan bir virüs olan T2 fajlarıyla 1952'de yaptığı bir denemede yeni deliller ortaya koydu. Bulaşan fajın bakteriye yeni viral parçacıkların üretimini dikte eden özel bir bilgi sokması gerektiğini düşündüler. Eğer fajın konukçu bakteriye hangi materyali soktuğunu bulabilirlerse, fajın genetik materyalini de belirlemiş olacaktı. Şekil: IV.3'te şematik olarak gösterilen deneme aşağıda özetlenmiştir:

Faj göreceli olarak basit bir molekül yapısındadır. Bu yapının çoğu protein ve fajın protein bir kapsül içindeki baş kısmında bulunan DNA'dır. Hershey ve Chase, DNA ve proteini, radyoizotoplar kullanarak, farklı şekilde etiketlediler, böylece bulaşma esnasında iki materyali izleyebileceklerdi. Fosfor proteinlerde bulunmaz fakat DNA'nın asli bir kısmıdır; tersine kükürt proteinlerde bulunur fakat DNA'da hiçbir zaman bulunmaz. Hershey ve Chase, bir faj kültüründe faj DNA'sına radyoizotop fosforu(³²P), ayrı bir faj kültüründe de proteinine radyoizotop kükürdü (³⁵S) dâhil ettiler. Sonra da, iki *E.coli* kültürünü, her hücreye birçok virüs düşecek şekilde bulaştırdılar; bir *E.Coli* kültürüne ³²P etiketli faj verildi, diğerine ³⁵S etiketli faj verildi. Enfeksiyonun gerçekleşmesi için yeterli bir süre beklendikten sonra kültürleri, bir mutfak blenderinde (karıştırıcısında) çevirerek boş faj karkaslarını (hayaletler deniliyordu) bakteri hücrelerinden kopardılar. Bakteri hücrelerini bir santrifüjde faj hayaletlerden ayırdılar ve her iki kısımda da radyoaktivite ölçümü yaptılar. *E.Coli*'yi enfekte etmek için ³²P etiketli fajlar kullanıldığı zaman, radyoaktivitenin büyük bir çoğunluğu hücre içindeydi, bu faj DNA'sının bakteri hücresinden içeri girdiği anlamına geliyordu. ³⁵S etiketli fajlar kullanıldığı zaman, radyoaktif materyalin çoğunluğu hayaletlerde kalıyordu, bu da faj proteinlerinin hiçbir zaman bakteri hücresine girmediği anlamına geliyordu. Sonuç kesindi: DNA kalıtım materyalidir. Faj proteinleri basit olarak, viral DNA'yı bakteri hücresine getirdikten sonra atılan yapısal paketlerdir.

IV.3- DNA'nın Yapısı

DNA'nın yapısı daha açıklanmadan önce, genetik çalışmalar, kalıtım materyalinin üç anahtar özelliğe sahip olması gerektiğini işaret ediyordu:

1. Bir organizmanın gövdesindeki her hücre esas olarak aynı genetik yapıda olduğuna göre, her hücre bölünmesinde genetik materyalin aslına sadık bir replikasyonu hayati önemi haizdir. Yani, DNA'nın yapısal özellikleri, kendini olduğu gibi kopya etmeye, yani "aslına sadık" bir replikasyona müsait olmalıdır.
2. Bir organizmada görülen protein takımının kodlanması gerektiğine göre, genetik materyal, bir bilgiye sahip olmalıdır. DNA'da kodlanmış bilginin protein hâsıl etmek için nasıl deşifre edildiği sonraki bölümlerin konusu olacaktır.
3. Canlılar âleminde gözlenen her seviyeden genetik çeşitlilik ve bunun devam etmesi, genetik materyalin nadiren de olsa değişebilmesi gerektiğini

göstermektedir. Genetik materyal sabit olmalıdır ki, organizmalar onda kodlanmış bilgiye göre ne olmaları gerekiyorsa o olsunlar; değişme özelliğine sahip olmalıdırlar ki, bu kadar çeşitlilik olsun. Genetik materyaldeki kalıcı değişmelere mutasyon denilir.

IV.3.1- Watson ve Crick'ten Önce DNA Yapısı

Watson ve Crick 1953'te DNA ikili sarmal yapısını ortaya koyarken kendilerinden önceki bilgileri bir araya getirerek aslında bir model geliştirdiler. Watson ve Crick tarafından kullanılan bu bilgiler şunlardır:

DNA temel yapı blokları. Watson ve Crick'in değerlendirdiği bir bilgi kümesi, DNA'nın temel yapı bloklarına ait bilgilerdi. Kimyevi bir madde olarak DNA oldukça basittir; üç çeşit unsurdan oluşur: 1- Fosfat, 2- Deoksiriboz denilen bir şeker ve 3- Dört çeşit organik azot bazı – adenin, timin, guanin, sitozin. Bazlardaki karbon atomları referans kolaylığı olsun için numaralandırılmıştır. Şeker grubundaki karbonlar da numaralanmıştır – bu durumda numaralar üslü olarak gösterilir (1', 2' vb.). DNA'daki şeker, "deoksiriboz" olarak isimlendirilir, çünkü 2' karbon atomuna bağlı sadece bir hidrojen (H) atomu vardır, hâlbuki ribozda (RNA'nın bir elemanı) aynı pozisyonda bir hidroksil (OH) grubu vardır (Şekil: IV.6).

Bazların iki tanesi adenin ve guanin, pürin denilen kimyevi maddelere karakteristik olan iki halkalı bir yapıya sahiptir. Diğer iki baz sitozin ve timin ise primidin denilen tek halkalı bir yapıya sahiptir. DNA'nın kimyevi unsurları, her biri bir fosfat grubu, bir deoksiriboz şeker molekülü ve dört bazın birisinden meydana gelen nükleotid gruplar halinde organize olmuşlardır. Her bir nükleotidi, bazının ilk harfiyle, A, G, C veya T olarak ifade etmek, bugün artık bir teamül olmuştur. Adenin bazlı nükleotide, deoksiadenozin 5'-monofosfat denir, burada 5' şeker halkasındaki tek bir (mono) fosfat grubunun bağlandığı karbonu gösterir.

Baz Kompozisyonu için Chargaff Kuralı. Model için Watson ve Crick tarafından kullanılan ikinci bilgi, Erwin Chargaff'ın, 1950–52 yılları arasında yayınlanan makalelerinde anlatılan bir çalışmasından geldi. Farklı organizmalardan alınan birçok DNA molekülünü çalışan Chargaff (Tablo: IV.1), DNA'da bulunan her bir nükleotidin miktarlarıyla ilgili kesin deneysel kurallar geliştirdi.

1. Primidin nükleotidlerinin (T+C) miktarı, pürin (A+G) nükleotidlerinin miktarına eşittir.
2. T'nin miktarı A'nın miktarına ve C'nin miktarı G'nin miktarına her zaman eşittir. Fakat A+T'nin miktarı G+C'nin miktarına, Tablo: IV.1'in sağ baştaki sütununda görüldüğü gibi, eşit olmak zorunda değildir. Bu oran farklı organizmalarda değişiktir; fakat aynı organizmanın farklı dokularında aynıdır.

DNA'nın X röntgen Analizi. Üçüncü ve belki de en ilginç bilgi, Maurice Wilkins'in laboratuvarında çalışan Rosalind Franklin'in DNA strüktürüne ait X röntgeninden geldi. Böyle denemelerde X ışınları DNA ipliklerinde yanar ve ipliklerden yayılan ışınların dağılışı, X ışınlarının noktalar neşrettiği foto filmde ışınları takip ederek gözlemlenir. Filmdeki her bir nokta tarafından temsil edilen dağılım açısı, DNA'daki bir atomun veya belirli atom gruplarının pozisyonu hakkında fikir verir. Bu çalışmanın yapılması ve noktaların genel görüntüsüne göre biçimle ilgili bazı sonuçlar çıkarılması burada ele alınmayacak olan bir matematik uygulaması gerektirir. Franklin'in röntgen filmi, DNA'nın uzun ve ince olduğunu ve birbirine paralel ve molekül boyunca uzayıp

giden iki benzer parçadan oluştuğunu düşündürmekteydi. X ışınları, molekülün sarmal (spiral şeklinde) olduğunu da gösteriyordu. Watson ve Crick, DNA'nın üç boyutlu strüktürünü, X ışın noktalarının bu filmdeki görüntüsünden çıkardılar.

IV.3.2- İkili Sarmal

Watson ve Crick, 1953 yılında yayınladıkları meşhur makale ile Avery ve arkadaşlarının 1944'teki denemesinden beri büyük tartışma konusu olan DNA'nın yapısı ile ilgili üç boyutlu bir öneri yaptılar (Griffith ve ark. 2000). DNA'nın bu yapısı, bir kalıtım molekülü için yukarıda özetlediğimiz kendini kopyalama becerisi, bilgi depolama becerisi ve değişme (mutasyon) becerisine sahip bir yapı idi.

Watson ve Crick tarafından çıkarılan üç boyutlu strüktür, nükleotidlerin birlikte uzayan iki ekseninden oluşmaktadır. Bu iki eksen, ikili sarmal şeklinde birbirine kıvrılmış durumdadır; bazları arasındaki hidrojen bağlarıyla, spiral bir merdiven biçiminde bir arada tutulmaktadır (Şekil: IV. 5A). Her eksenin omurgası, fosfodiester bağlarıyla birbirine bağlanmış olan sıralanmış fosfat ve deoksiriboz şeker birimlerinden müteşekkildir (şekil: IV.5B). Bu bağlantıları, bir nükleotid zincirinin nasıl organize olduğunu tarif etmek için kullanabiliriz. Daha önce bahsedildiği gibi, şeker grubunun karbon atomları 1'den 5'e kadar numaralanmıştır. Bir fosfodiester bağlantısı, bir deoksiribozun 5' karbonunu bir sonrakinin 3' karbonuna bağlar. Böylece, her şeker-fosfat omuru, 5' – 3' çekimine veya istikametine sahip olarak nitelenir ve bunu anlamak DNA'nın rollerini nasıl yerine getirdiğini anlamak için esastır. İki eksenli DNA molekülünde iki omurga zıt veya antiparalel yönelimdedir (bakınız Şekil: IV.5B).

Bir azot organik bazının bağlanmadığı molekül, yani bir şeker ve bir fosfat grubundan meydana gelen molekül nükleozid adını alır (Şekil: IV.6). Her baz, her eksenin omurgasında deoksiriboz şekerin 1' karbon atomuna eklenmiştir ve diğer eksenindeki bir baza doğru iç tarafa uzanmıştır. Baz çiftleri arasındaki hidrojen bağları DNA molekülünün iki eksenini bir arada tutar. Hidrojen bağları Şekil: IV.5B'de kesikli çizgilerle gösterilmiştir.

İki boyutlu düz yapılar olan baz çiftleri, ikili sarmalın merkezinde uç noktalarından birbirine yapışıktır. Bu yapışma, baz çiftleri arasında mekandan su molekülleri çıkaran bir reaksiyon suretiyle, DNA molekülünün stabilitesini artırır. Baz yapışmasından meydana gelen kıvrımda iki farklı büyüklükteki büküm vardır: majör büküm ve minör büküm. Birçok DNA protein birleşmeleri majör bükümde olur. Tek eksenli nükleotidler sarmal yapıda değildir; DNA'nın sarmal yapısı, antiparalel eksenlerdeki baz çiftleşmesi ve yapışması yüzündendir. DNA sağa kıvrımlı bir sarmaldır; başka bir deyişle, saat istikametine dönme hareketi göstererek yerleşen bir vidaninkiyle aynı yapıya sahiptir. DNA'nın bilinen üç formu vardır. Bunlar B, A ve Z formları olarak bilinir. Canlılarda görülen tek form B formudur. Diğerleri sarmalın yönü ve kalınlığı bakımından farklıdır.

İkili sarmal model, X röntgeni verileriyle de, Chargaff'ın verileriyle de uygundur. Yapıya uygun modeller çalışan Watson ve Crick, ikili sarmalın mevcut gözlenen yarıçapının, bir pürin bazının daima bir pirimidin bazıyla (hidrojen bağlarıyla) eşleşirse açıklanabileceğini düşündüler. Böyle birleşmeler $(A+G)=(T+C)$ kuralını açıklıyordu, fakat mümkün olan dört birleşmeyi de öngörüordu: T...A, T...G, C...A, C...G. Chargaff'ın verileri, oysa T'nin sadece A ile, C'nin de sadece G ile eşleşebileceğini gösteriyordu. Watson ve Crick, "her baz çifti, G, C ile ve A da T ile eşleşir kuralına göre, bir pürin ve bir pirimidinden oluşmaktadır" sonucuna vardı.

G-C çifti üç, buna karşılık A-T çifti iki hidrojen bağına sahiptir (bakınız Şekil IV.5B). Buradan, birçok G-C çiftine sahip DNA'nın, birçok A-T çiftine sahip DNA'ya

nazaran daha stabil olduğunu öngörebiliriz. Gerçekten de bu öngörü, teyit edilmiştir: Sıcaklık DNA ikili sarmalının iki ekseninin ayrılmasına sebep olur (bu işleme DNA ayrışması – denaturation - denilmektedir); daha çok G+C olan bölgeler daha çok sıcaklık istemektedir, çünkü G-C eşleri arasında daha güçlü bağ vardır.

Watson ve Crick'in DNA yapısına ilişkin modelleri, yirminci asrın en önemli biyolojik buluşu olarak kabul edildi. Watson ve Crick, Wilkins'le birlikte 1962'de Nobel Ödülüne lâyık görüldü (Rosalind Franklin 1958'de kanserden öldü ve Nobel ödülllerinin kuralı gereği, ölüm sonrası ödüllendirme yapılmadı). Modelin bu kadar önemli sayılma sebebi, DNA hakkındaki önceki bilgilerle uyumlu olması yanında, kalıtsal materyal için gerekli olan üç özelliği karşılamasıdır:

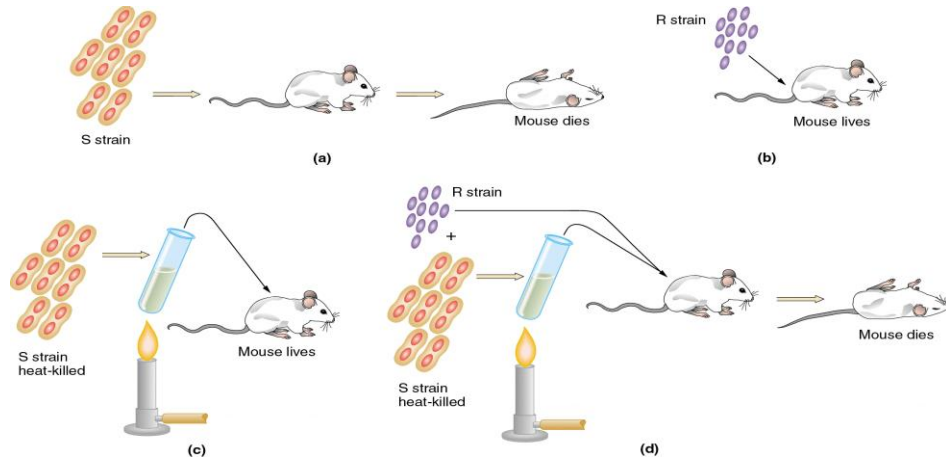
1. **İkili sarmal yapı, genetik materyalin protein yapısını nasıl belirlediğini** açıklıyordu. Belki de DNA'daki nükleotid çiftlerinin baz dizilişi ilgili gen tarafından belirlenen proteindeki aminoasit dizilişini dikte ediyordu. Diğer bir ifadeyle, bir çeşit **genetik şifre**, DNA'da baz dizilişi olarak yazılı bilgiyi proteinlerdeki aminoasit dizilişlerinin farklı diline çeviriyordu. Bunun nasıl olduğunu ileride ele alacağız.
2. Eğer DNA'nın baz dizilişi aminoasit dizilişini belirliyorsa, o zaman mutasyon bir veya daha fazla pozisyonda bir tip bazın bir diğeri yerine ikamesiyle mümkündür. Mutasyonlar da ilgili bölümlerde anlatılacaktır.
3. Watson ve Crick, teklif ettikleri ikili sarmal yapının genetik materyal için bir kendini kopyalama mekanizması (replikasyon) da önerdiğinin de farkındaydılar.

IV.4- RNA: Yapısı ve Çeşitleri

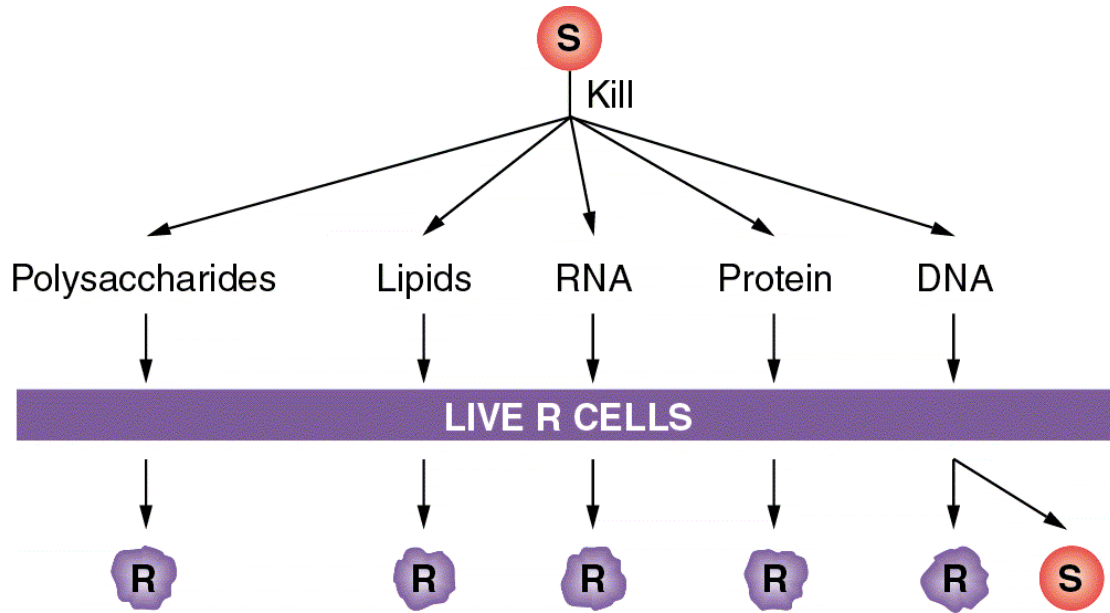
DNA'daki bilginin protein sentezinde kullanılması için bu bilgiyi sitoplazmaya taşıyacak ara bir moleküle ihtiyaç vardır. Çünkü protein sentezi sitoplazmada cereyan eder. Bu ara molekülün RNA olduğu Volkin ve Astrachan (1957) çalışmasından beri bilinmektedir.

RNA (ribonükleik asit), DNA'nın aksine tek eksenlidir. Şeker olarak, deoksiriboz değil, riboz bulunur (Şekil: IV.7). Üçüncü bir farklılık da, RNA'da, DNA'daki pirimidin bazlarından timin yerine urasil vardır (Şekil:8). Timin sadece Adenin ile eşleşebildiği halde urasil hem A ile hem de G ile eşleşebilir. U-G eşleşmesinde de arada iki hidrojen bağı vardır, fakat bu bağlar U-A arasındaki iki bağdan daha zayıftır.

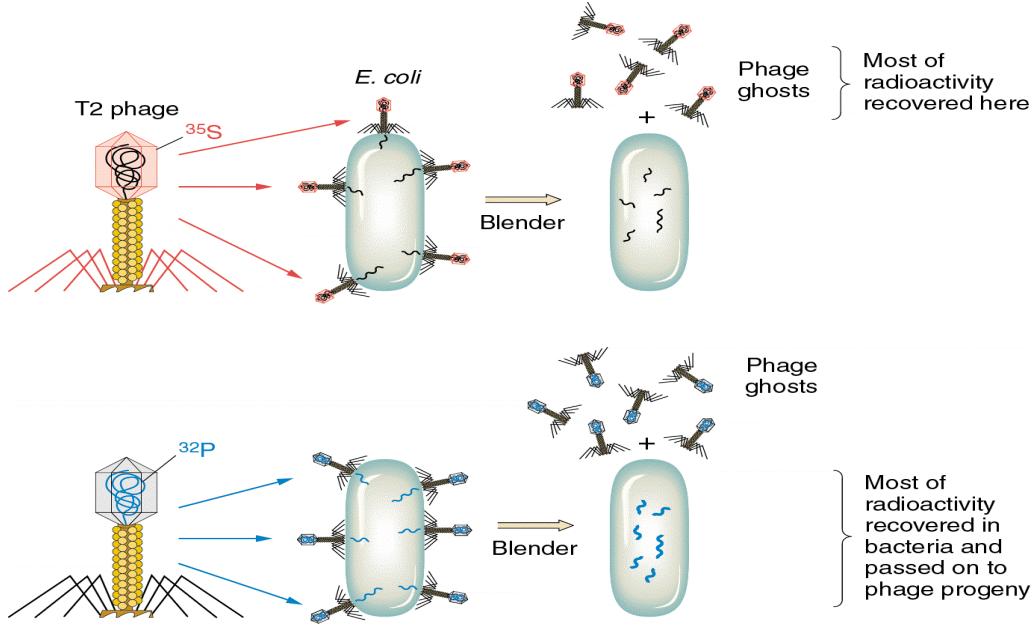
Hücrelerde RNA, çok çeşitli formlarda bulunur. Ökaryotlarda bir kısmı sitoplazmada, bir kısmı çekirdek içinde bulunan RNA molekülleri fonksiyon ve buldukları hücre organcıklarına göre isimlendirilir: mRNA, tRNA, rRNA gibi. Bunların her biri hakkında bilgiler ileride yeri geldikçe verilecektir. Çekirdek içinde bulunan RNA'lar da DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonu sırasında görev yaparlar. Araştırmalar RNA'nın da proteinler gibi bazı biyolojik reaksiyonları katalize ettiğini göstermiştir. Proteinlerden katalizör olanlara enzim dendiği gibi, katalizör vazifesi gören RNA'lar için de ribozim deyimini uydurulmuştur. (Griffith ve ark. 2008).



Şekil: IV.1- Griffith Tarafından 1928 Yılında Gerçekleştirilen ve Zararsız Bakteri Hattının (R), Virülene Hattı (S) Dönüşmesiyle İlgili İlk Deneme (Griffith ve ark, 2000, An Introduction to Genetics, sayfa 242, Şekil: 8-1'den Türkçeleştirilerek alınmıştır).

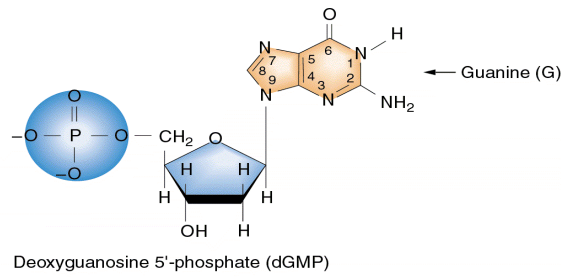
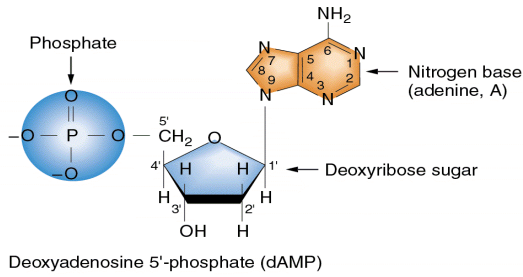


Şekil: IV.2- Dönüştürücü unsurun DNA Olduğunu Gösteren ve 1944 Yılında Avery, Mcleod ve McCarty tarafından Yapılan Deneme (Griffith ve ark, 2000, An Introduction to Genetics, sayfa 243, Şekil: 8-2'den Türkçeleştirilerek alınmıştır).

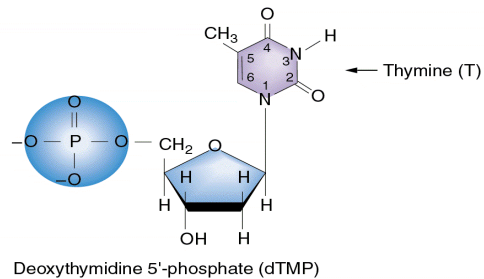
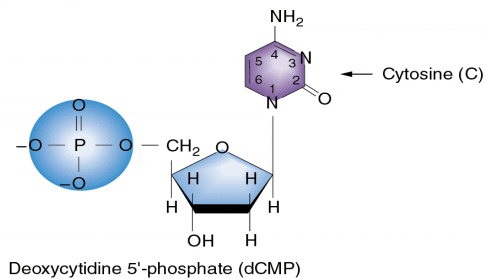


Şekil: IV.3- Hershey ve Chase tarafından 1952’de *Escherichia coli* ve T₂ fajı ile yapılan deneme. Deneme, bakteri hücrelerine girerek virüs üretimini dikte eden faktörün DNA olduğunu gösterdi (Griffith ve ark, 2000, An Introduction to Genetics, sayfa 244, Şekil: 8-3’ten Türkçeleştirilerek alınmıştır).

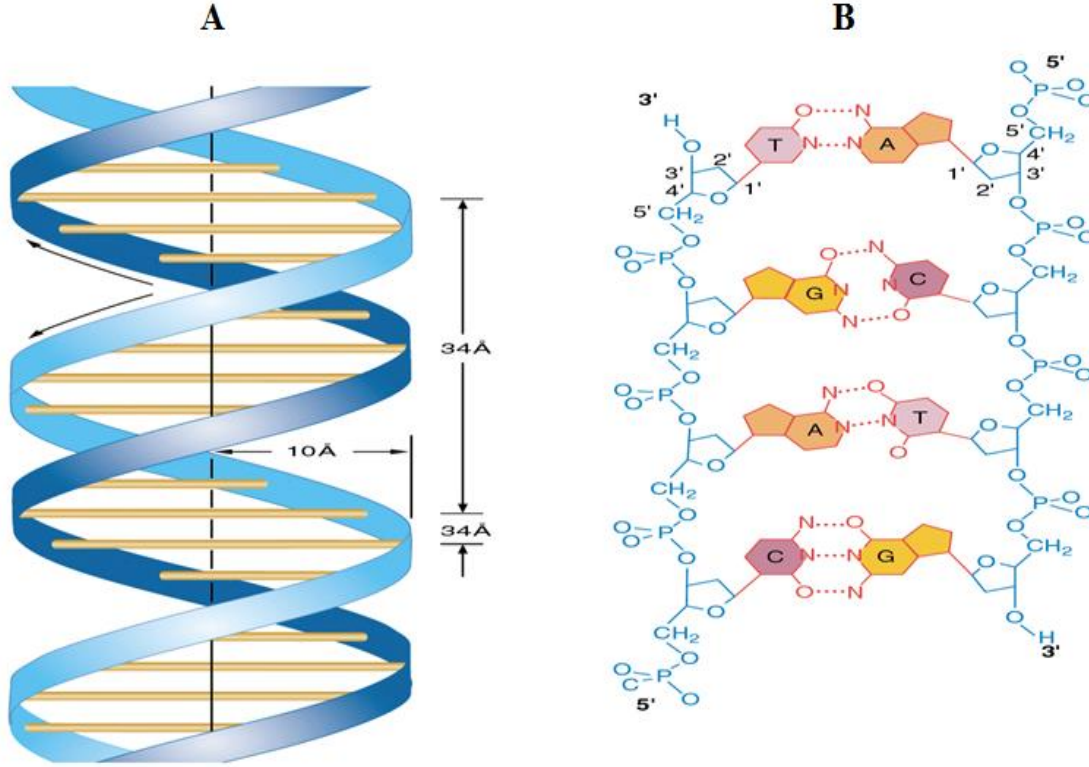
Purine nucleotides



Pyrimidine nucleotides



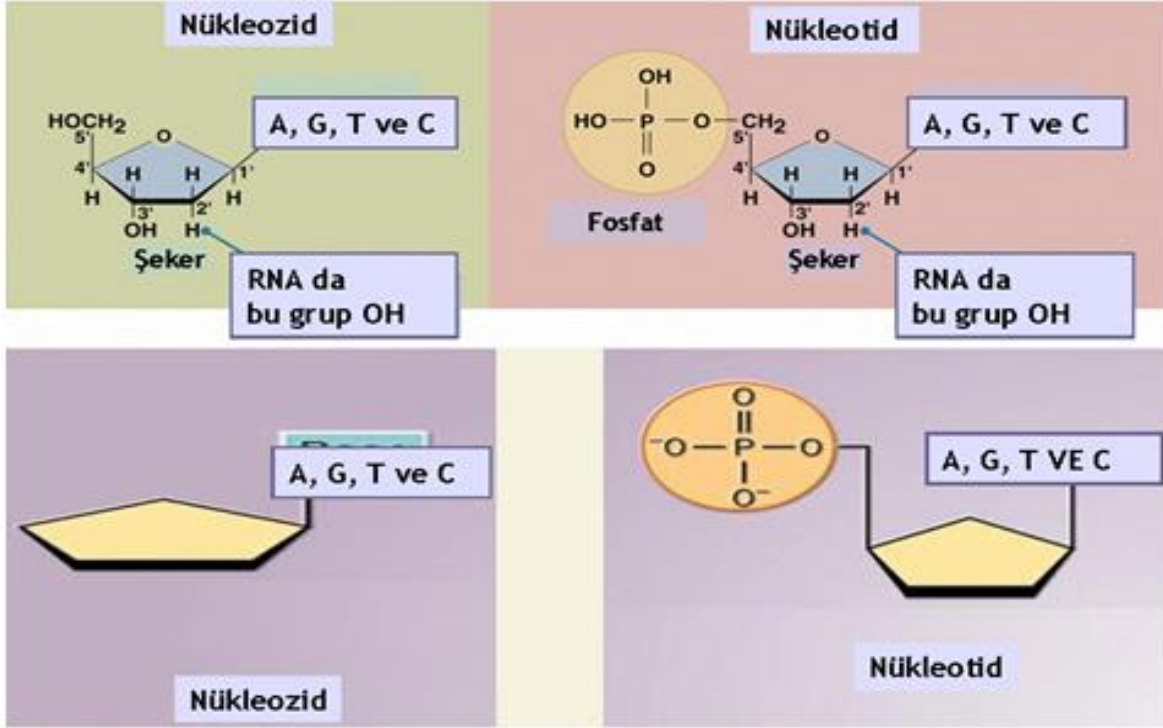
Şekil: IV.4- DNA’nın Yapı taşları: Nükleotidler ve bünyelerindeki Organik Azot Bazları (Griffith ve ark, 2000, An Introduction to Genetics, sayfa 244, Şekil: 8-4’den Türkçeleştirilerek alınmıştır).



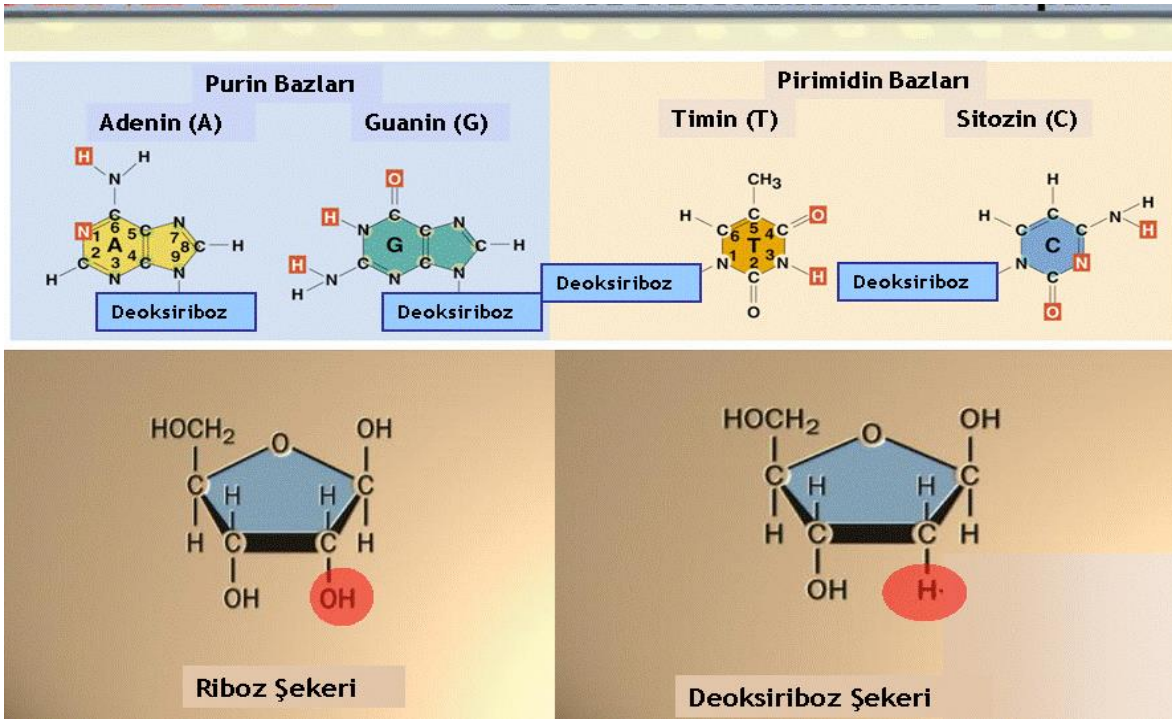
Şekil:IV.5- DNA Sarmal Yapısı (A) ve Nükleotidlerin birbirine Bağlanması (B) (Griffith ve ark, 2000, sayfa 246, (A) Şekil: 8-6'dan, (B) Şekil: 8-5'ten Türkçeleştirilerek alınmıştır).

Tablo: IV:1- Çeşitli Organizmalarda Organik Bazların Molar Özellikleri (Griffiths ve ark 2000, sayfa 245, Tablo: 8-1'den ve diğer kaynaklardan derlenmiştir). Hidrolize olmuş 100g-atom fosfattaki azotlu moleküllerin sayısı.

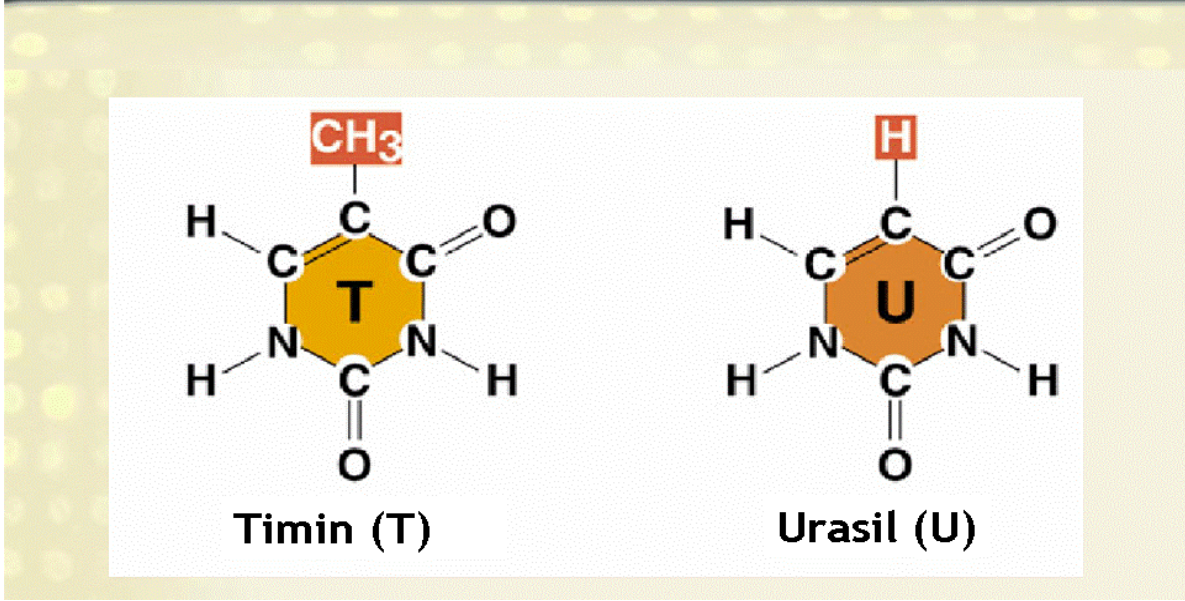
Türler	Doku	Bazlar ve Baz Toplamı İçindeki Yüzdeleri				Molar Oranları	
		A	T	G	C	A+G/T+C	A+T/G+C
λ Fajı		26,0	25,8	23,8	24,3	0,99	1,08
<i>E. coli</i> (K12)		26,0	23,9	24,9	25,2	1,04	1,00
<i>D.pneumoniae</i>		29,8	31,6	20,5	18,0	1,01	1,59
<i>M. tuberculosis</i>		15,1	14,6	34,9	35,4	1,00	0,42
Maya		31,3	32,9	18,7	17,1	1,00	1,793
Deniz Kestanesi	Sperma	32,8	32,1	17,7	18,4	1,00	1,798
Ringa Balığı	Sperma	27,8	27,5	22,2	22,6	0,998	1,234
Sıçan	Kemik iliği	28,6	28,4	21,4	21,5	1,002	1,329
İnsan	Karaciğer	30,3	30,3	19,5	19,9	0,992	1,538
Somon Balığı		29,7	29,1	20,8	20,4	1,020	1,427
Buğday		27,3	27,2	22,7	22,8	1,000	1,198



Şekil: IV.6- Nükleozid ve Nükleotid (Yıldız, 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları)



Şekil: IV.7- Üsttek DNA'daki Bazlar; altta RNA'daki riboz ve DNA'daki deoksiriboz şeker molekülleri (Russell, 2006, sh.257, Şekil:10.7 ve 10.6'dan uyarlanmıştır.)



Şekil: IV.8- DNA'daki Timin ile RNA'da Urasil (Russell, 2006, sh. 257, Şekil:10.7'den uyarlanmıştır)

IV.5- Çalışma Problemleri

IV.1. DNA molekülü ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- a) Antiparalel, iki eksenli, $(A+T)/(C+G)=1.0$, $(A+G)/(C+T)=\text{değişken}$
- b) Paralel, iki eksenli, $(A+T)/(C+G)=1.0$, $(A+G)/(C+T)=\text{değişken}$
- c) Paralel, tek eksenli, $(A+T)/(C+G)=\text{değişken}$, $(A+G)/(C+T)=1.0$
- d) Antiparalel, iki eksenli, $(A+T)/(C+G)=\text{değişken}$, $(A+G)/(C+T)=1.0$
- e) Paralel, iki eksenli, $(A+T)/(C+G)=\text{değişken}$, $(A+G)/(C+T)=1.0$

IV.2. Aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- a) Prokaryotik canlılarda genomik DNA'ya ilave olarak plazmid bulunabilir.
- b) Tütün mozaik virüsünde kalıtım materyali olarak DNA veya RNA bulunabilir.
- c) Tüm virüslerin genetik materyali DNA molekülüdür.
- d) Prokaryotik canlılar genelde halka şeklinde tek eksenli bir DNA molekülüne sahiptir.
- e) Prokaryotik canlılarda DNA molekülü, kromozomlar halinde paketlenmiş durumdadır.

IV.3. I. Prokaryotik canlıların kalıtım materyali halka şeklinde olup sitoplazmada yer alır.

II. Ökaryotik canlılarda kalıtım materyali yalnız çekirdekte bulunur.

III. Şeker, fosfat ve organik bazdan oluşan yapıya nükleozit denir.

IV. Riboz şekeri, RNA'da bulunup bir oksijen atomu eksiktir.

V. Adenin ve guanin, pürin bazlarıdır.

Yukarıdaki bilgilerden hangisi/hangileri doğrudur?

- a) I-II
- b) I-V
- c) II-III-IV
- d) III-IV
- e) I-IV-V

IV.4. RNA molekülü ile ilgili bilgilerden hangisi yanlıştır?

- a) Retrovirüslerde kalıtım materyali sadece RNA'dır.
- b) Nükleotitler birbirine 5' → 3' yönünde fosfodiester bağlarıyla bağlanırlar.
- c) Urasil, RNA'da bulunan bir pirimidin bazıdır.
- d) Adenin ile urasil arasında iki ve guanin ile sitozin arasında üç hidrojen bağı yer alır.
- e) Yapısında beş karbonlu riboz şekeri bulunur.

IV.5. 1650 glikozit bağının bulunduğu bir DNA molekülünde 375 G bazı varsa bulunması gereken toplam T bazı sayısı ile H (Hidrojen) bağı sayısı kaçtır?

- a) 450,2025
- b) 450,900
- c) 375,1125
- d) 375,2025
- e) 450,1650

IV.6. 200 nükleotitten oluşan ve 70 guanin bulunan bir DNA molekülünde ne kadar hidrojen bağı vardır?

- a) 210
- b) 60
- c) 270
- d) 150
- e) 140

IV.7. Hem prokaryotik hem de ökaryotik hücrelerde bulunan sitoplazmik kalıtım faktörleri (ekstra kromozomal yapılar) nelerdir?

- a) Plazmid
- b) cpDNA, plazmid
- c) gDNA, mtDNA, cpDNA, plazmid
- d) gDNA, mtDNA, cpDNA
- e) mtDNA, cpDNA

IV.8. DNA molekülü ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- a) DNA, antiparalel ve iki eksenli bir molekül olup $(A+T)/(C+G)=1.0$ 'dir.
- b) Nükleotitler birbirine 5'→3' yönünde fosfodiester bağlarıyla bağlanırlar.
- c) Timin ve sitozin bazları, pürin bazları olarak isimlendirilir.
- d) Retrovirüslerde kalıtım materyali olarak DNA veya RNA bulunabilir.
- e) Ökaryotik canlıların DNA moleküllerinde intron bölgesi bulunmaz.

IV.9. 1500 hidrojen bağının bulunduğu bir DNA molekülünde 300 Adenin bazı var ise bulunması gereken Guanin bazı ve fosfodiester bağı sayısı sırasıyla kaçtır?

- a)300,1999 b)450,1999 c)300,1198 d)450,1198
- e)300,1200

IV.10. 1800 glikozit bağının bulunduğu bir DNA molekülünde 650 Sitozin bazı var ise bulunması gereken şeker, hidrojen bağı ve fosfodiester bağı sayısı sırasıyla kaç olmalıdır?

- a)1800, 2450, 1798 b)1800, 2450, 1800 c)2450, 1800, 1798
- d)2450, 1798, 1798 e)1798, 1798, 2450

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.

GENETİK

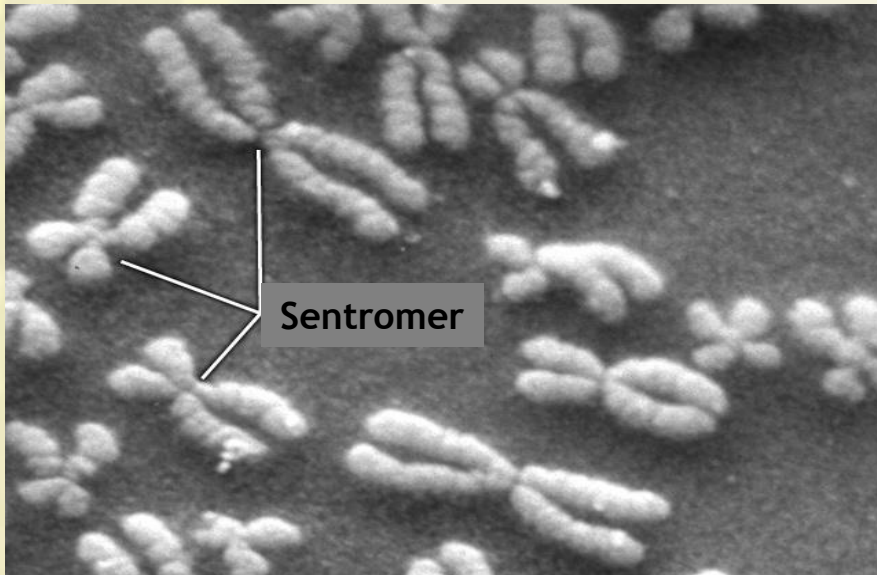
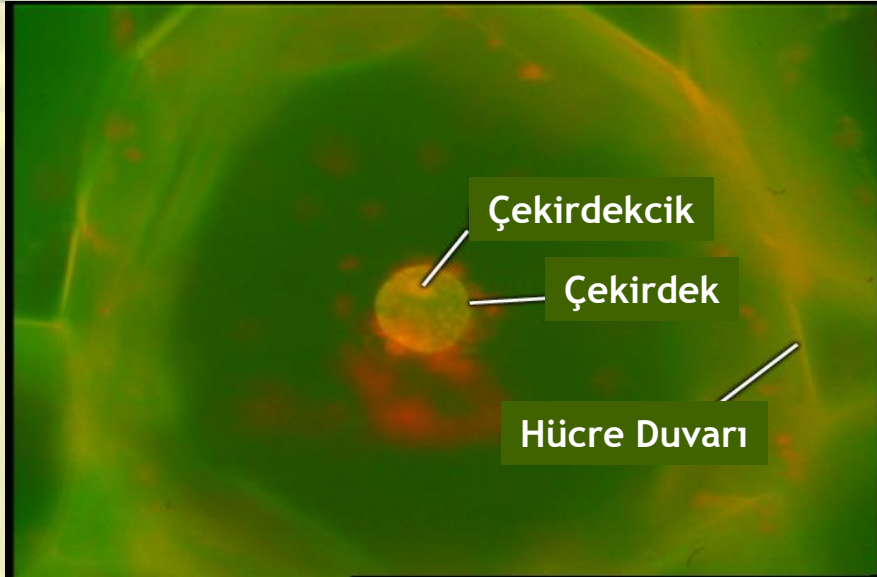
DNA Molekölünün Yapısı

Giriş

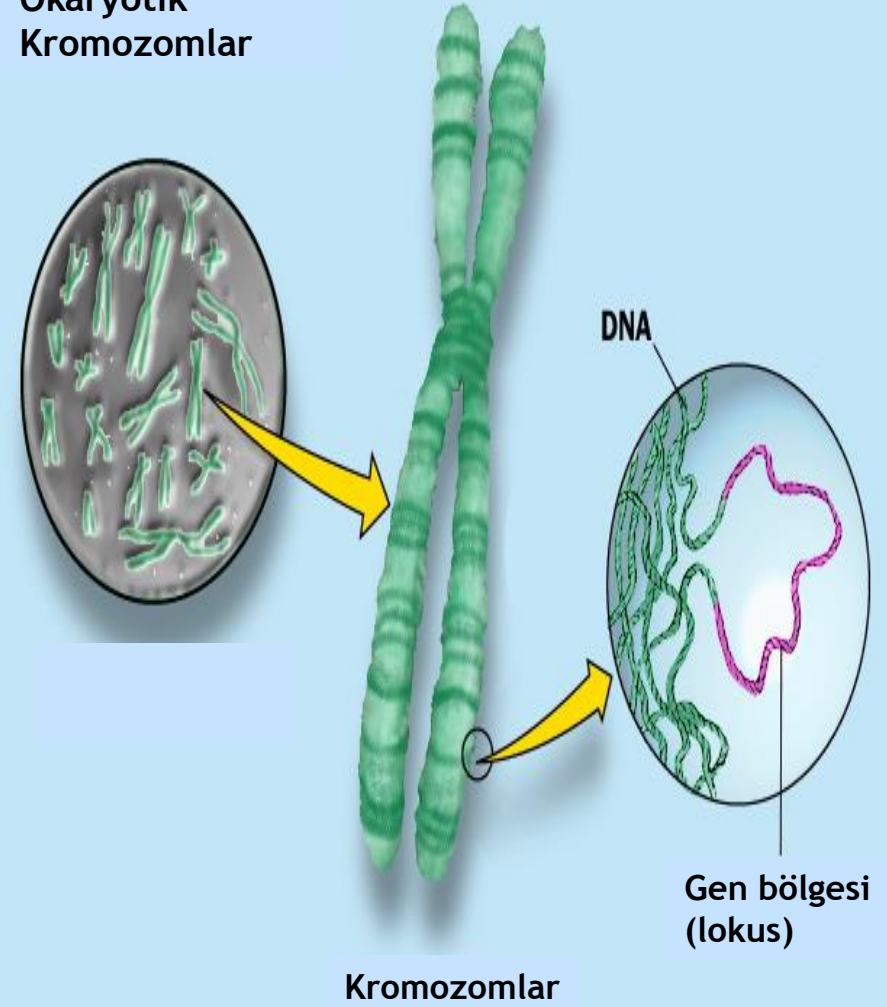
- Canlı organizmaların hemen hemen tamamında genetik bilgiyi taşıyan molekül DNA moleküldür.
- Canlı organizmaların toplam genetik materyali (genomları) kromozomlar olarak ifade ettiğimiz bir yada daha fazla DNA molekülünden oluşmaktadır.
- Prokaryotik canlılar çoğunlukla tek bir DNA molekülünden meydana gelmiş daire şeklinde bir kromozomdan oluşmaktadır.
- Ökaryotik canlılar çekirdeklerinde bir yada daha fazla kromozom setlerine sahiptirler.
- Viruslar genetik materyal olarak ya DNA yada RNA molekülüne sahiptirler.

DNA Molekülünün tarihçesi

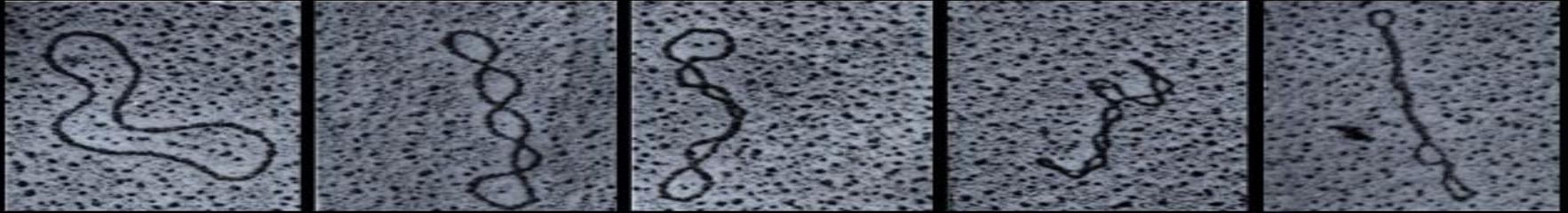
1868	F. Miescher, iltihaplı hücre (lökosit) çekirdeklerinden fosfor içeren bir molekül izole etti ve bu molekülü “nuclein” olarak isimlendirdi. Aynı molekül daha sonra Salmon balıklarının spermelerinden de izole edildi. Miescher ve diğer bazı araştırmacılar bu molekülün kalıtımla ilgili olabileceğinden şüphelendiler.
1944	O.T. Avery, C. Macleod ve M. McCharty, Fareler üzerinde yaptıkları araştırmalar ile genetik bilgi taşıyan molekülün DNA olduğunu tespit ettiler.
1950	E. Chargaff, Chargaff kuralı olarak ta bilinen ve DNA molekülünün 3 boyutlu yapısı ile DNA molekülünün baz konsantrasyonları hakkında önemli ipuçlarını ortaya koydu.
1952	A. D. Hershey ve M. Chase, Avery ve ark (1944) dan bağımsız olarak T2 fajları ile yaptıkları çalışma çalışma ile genetik bilgi taşıyan molekülün DNA olduğunu bir kez daha detaylı bir şekilde açıkladılar.
1952	R. Franklin ve M. Wilkins, X ışınlarından yararlanarak DNA molekülünün sarmal (helezoni) yapıda tespit ettiler. Ayrıca Chargaff (1950) tarafından belirtilen bazların molar miktarları ve bazların birbirleriyle nasıl eşleştiklerini tespit ettiler.
1953	J. Watson ve F. Crick, Watson-Crick ikili sarmal DNA modeli olarak ta bilinen ve DNA molekülünün yapısı hakkındaki bütün soruları cevaplayan çalışmalarını yayınladılar.



Ökaryotik
Kromozomlar



Prokayrotik Genomik DNA molekülü



Circular DNA
(DNA molekülü)

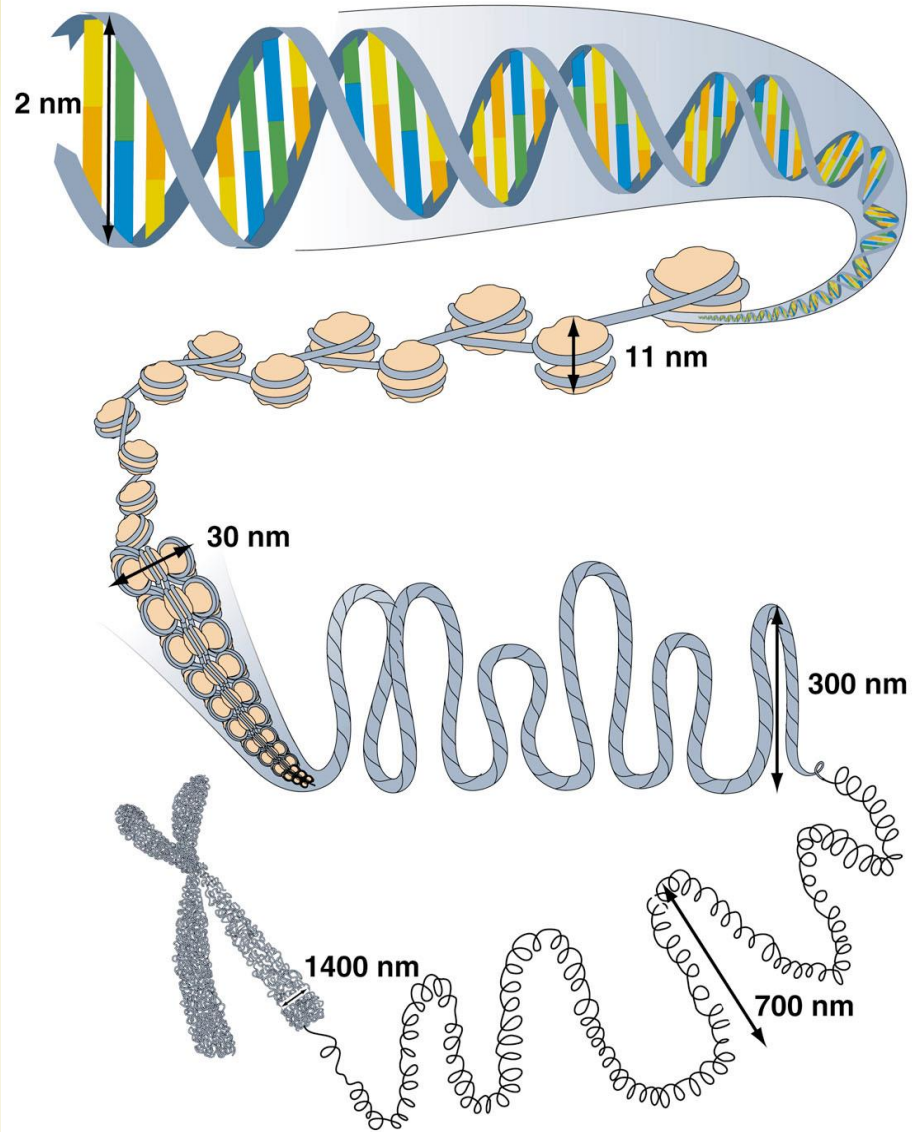
Tightly
supercoiled
(Süper Sarmal)



Genomik DNA

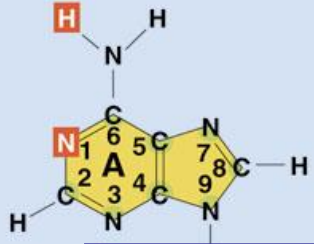
Plazmid

- DNA'nın yapısı nasıldır?
- Genetik bilgi hangi formda saklanmıştır?
- Genetik bilginin generasyondan generasyona doğru bir şekilde aktarılmasını DNA'nın hangi özelliği sağlamaktadır?

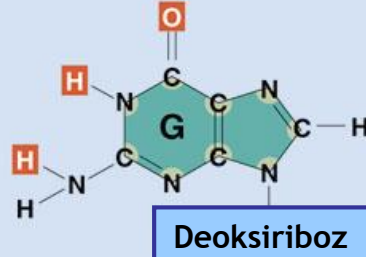


Purin Bazları

Adenin (A)

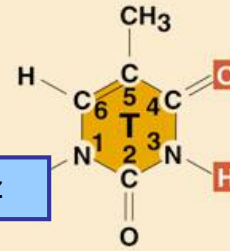


Guanin (G)

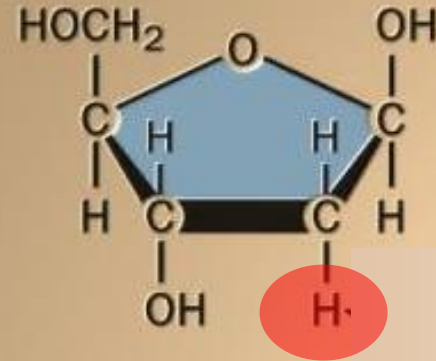
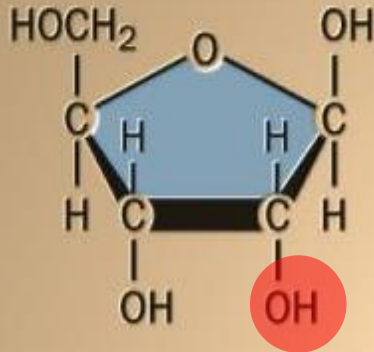
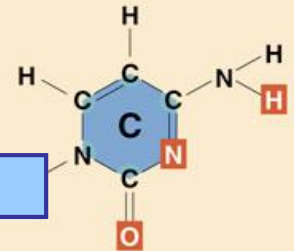


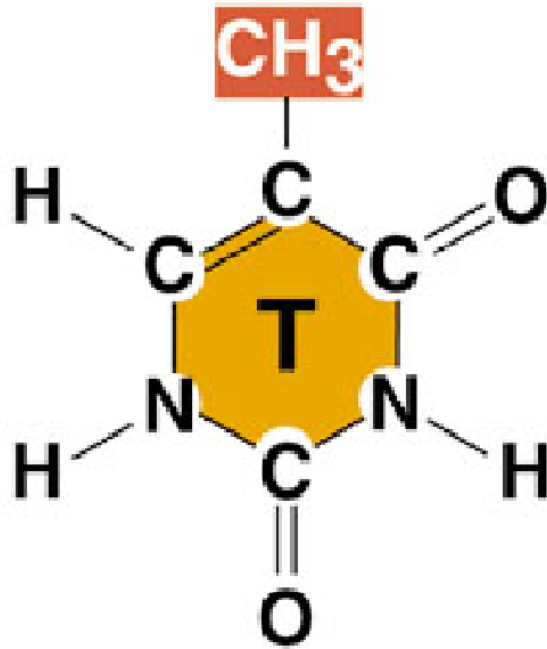
Pirimidin Bazları

Timin (T)

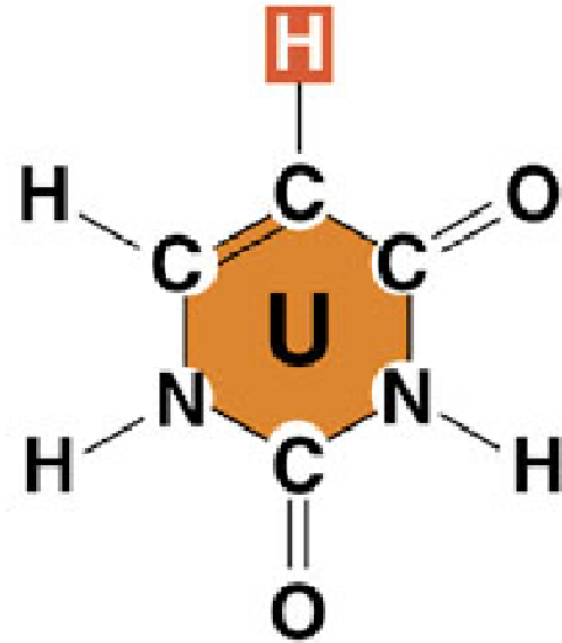


Sitozin (C)



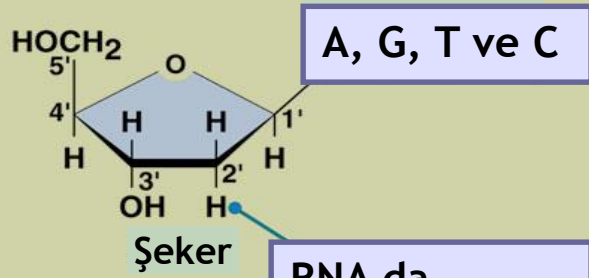


Timin (T)

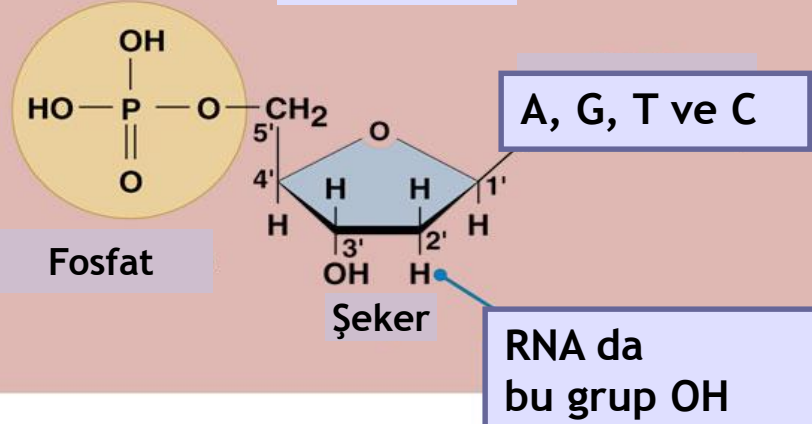


Urasil (U)

Nükleozid



Nükleotid

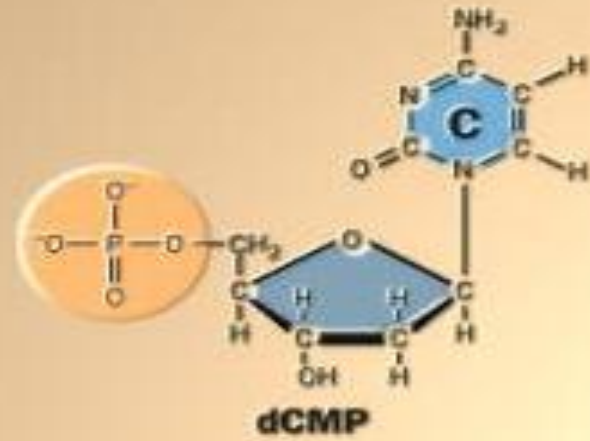
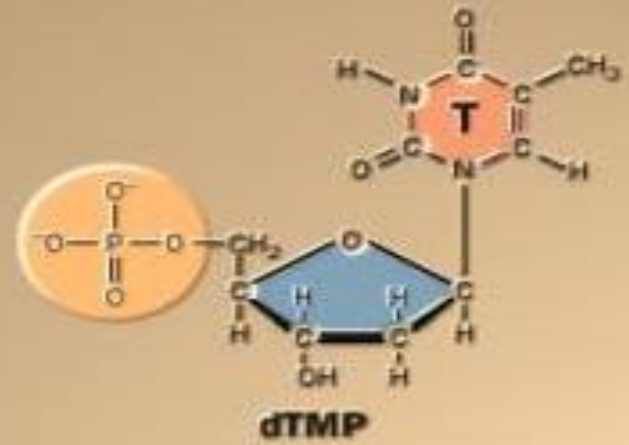
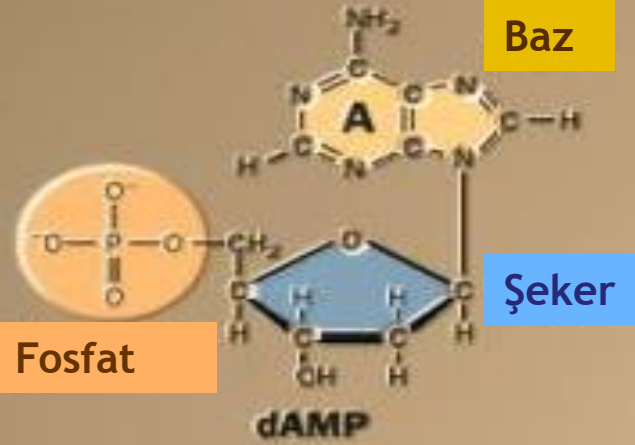


A, G, T ve C

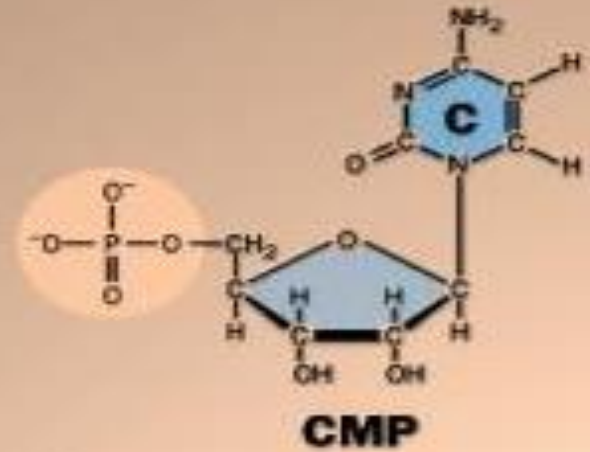
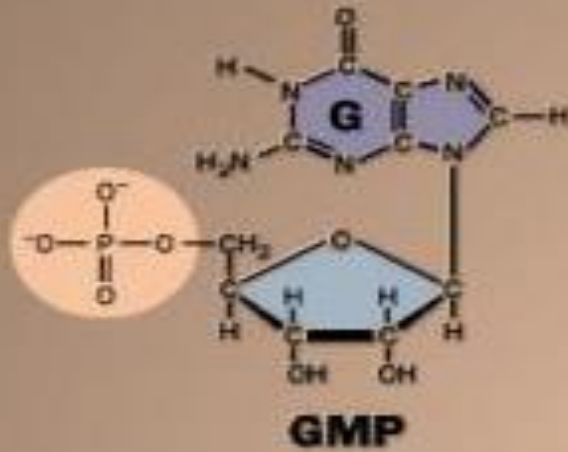
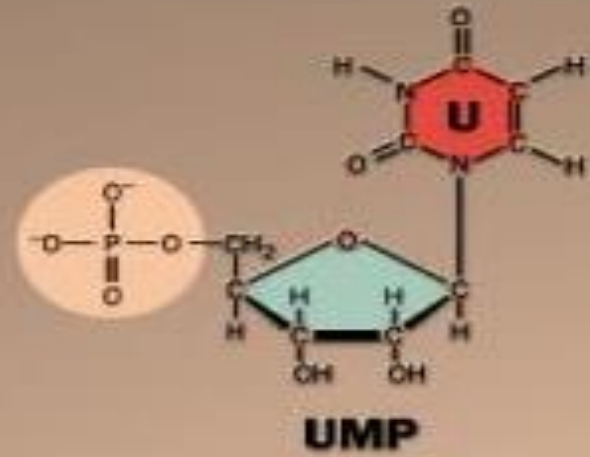
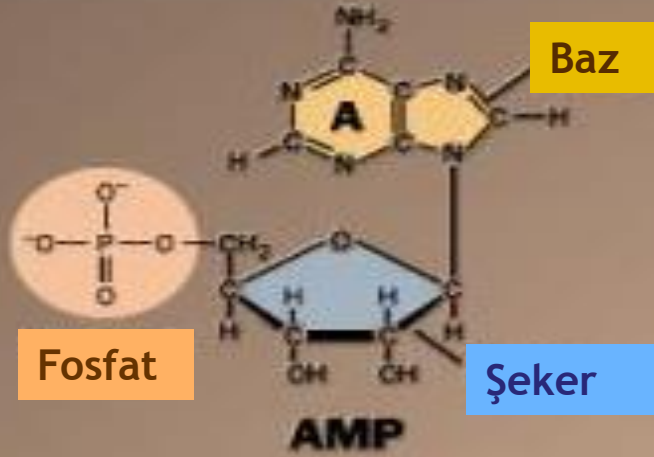
Nükleozid

A, G, T VE C

Nükleotid

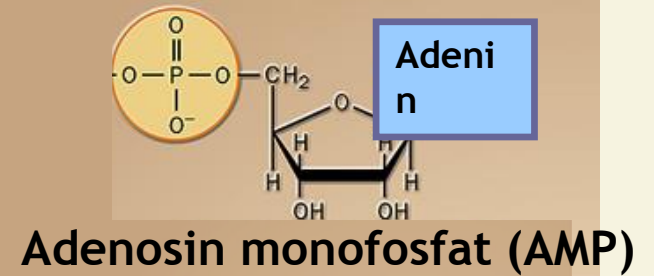
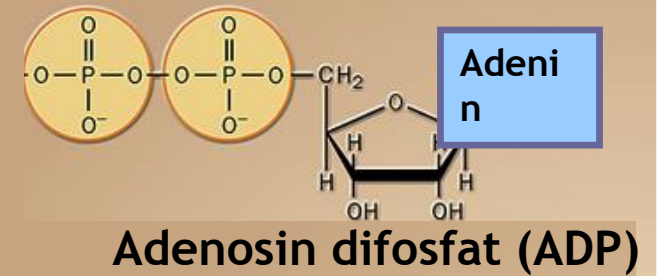
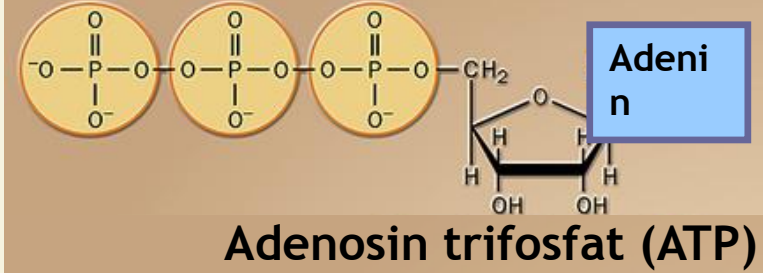
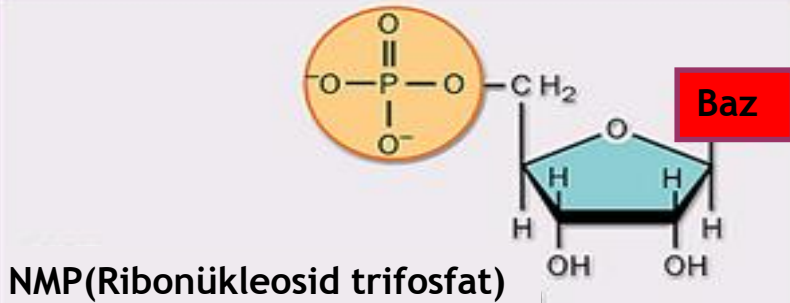
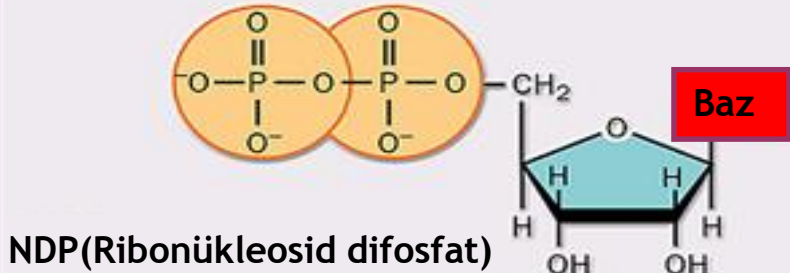
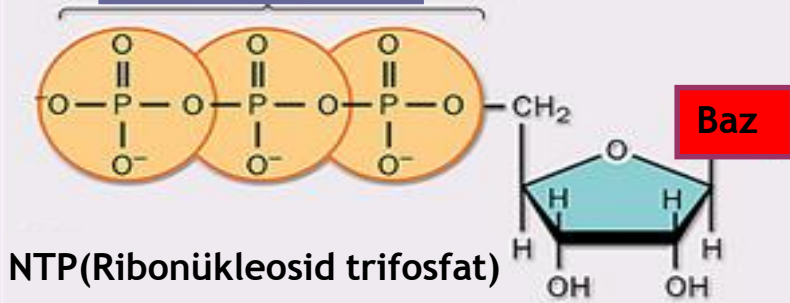


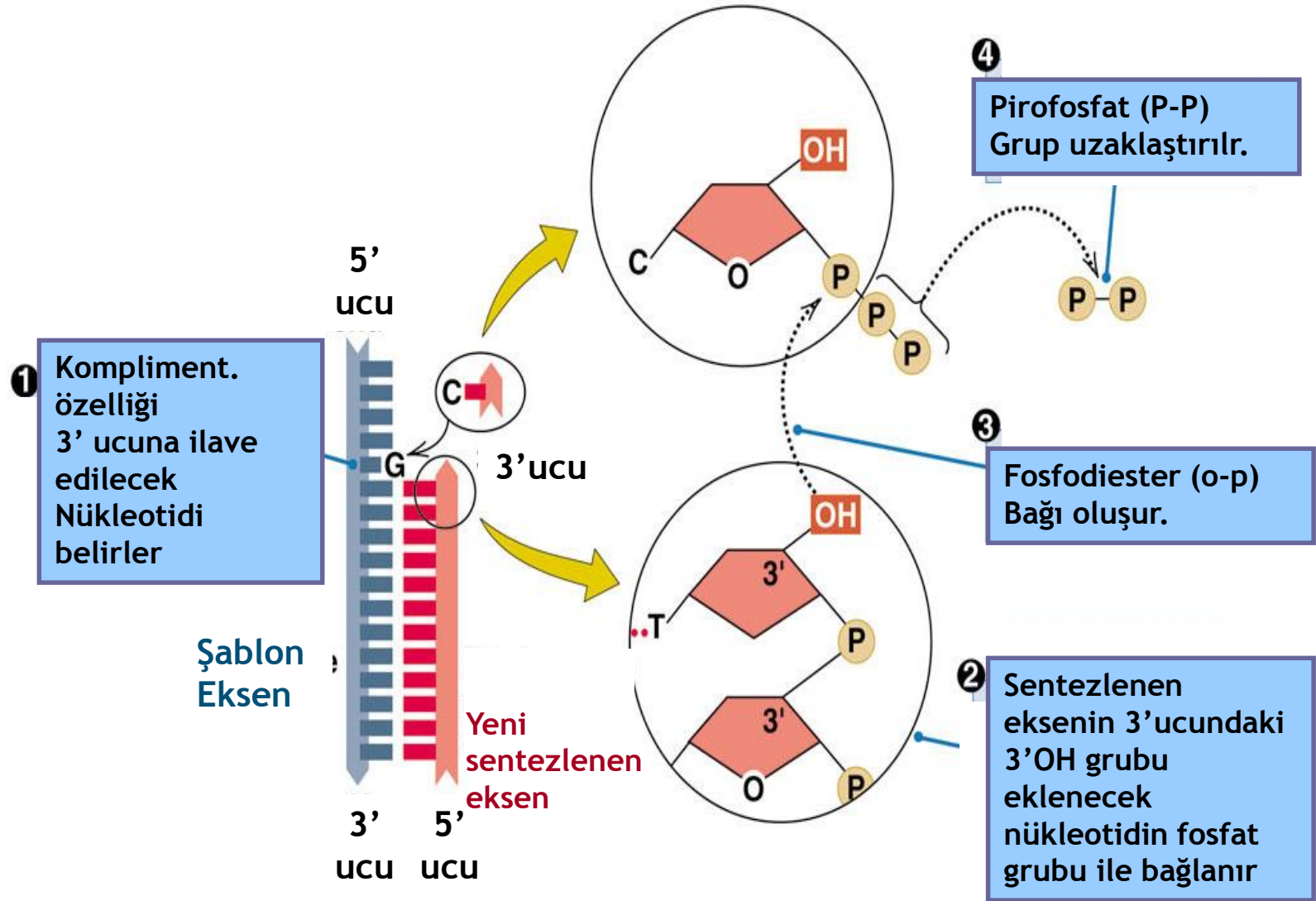
Deoksiribonükleotidler

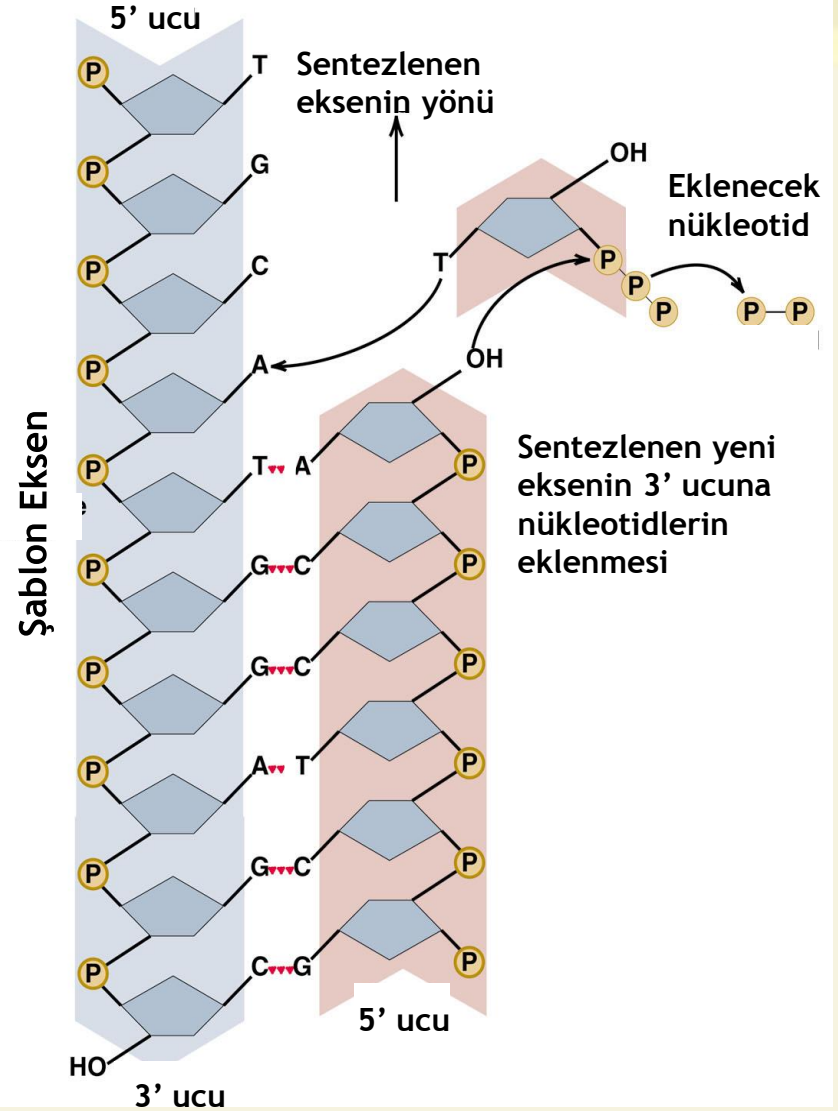
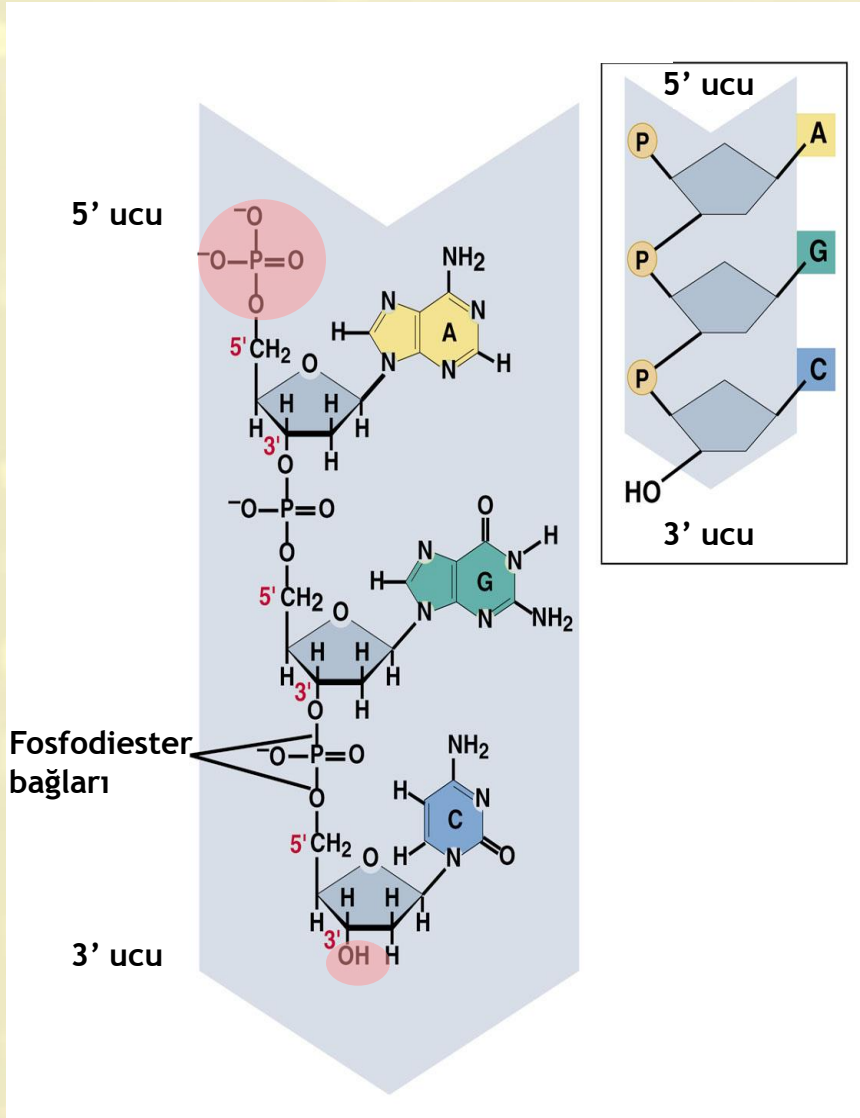


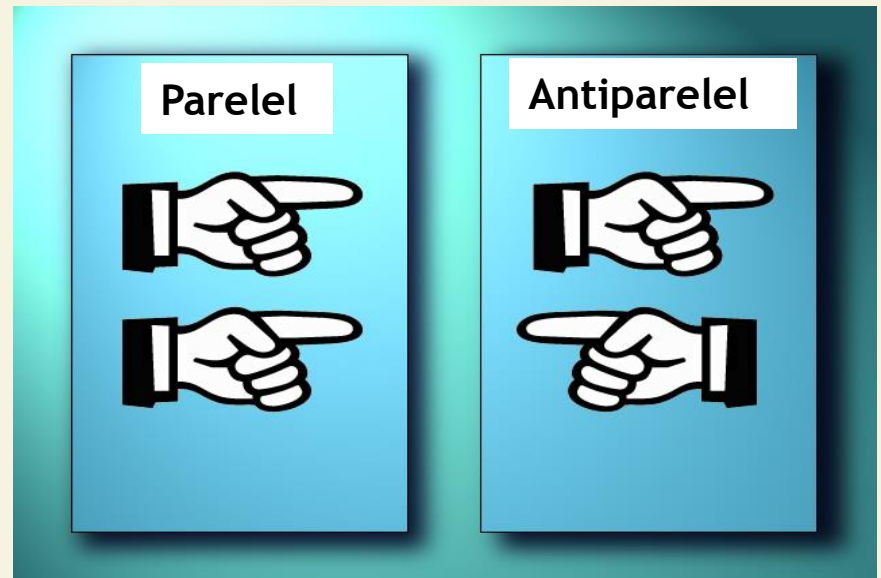
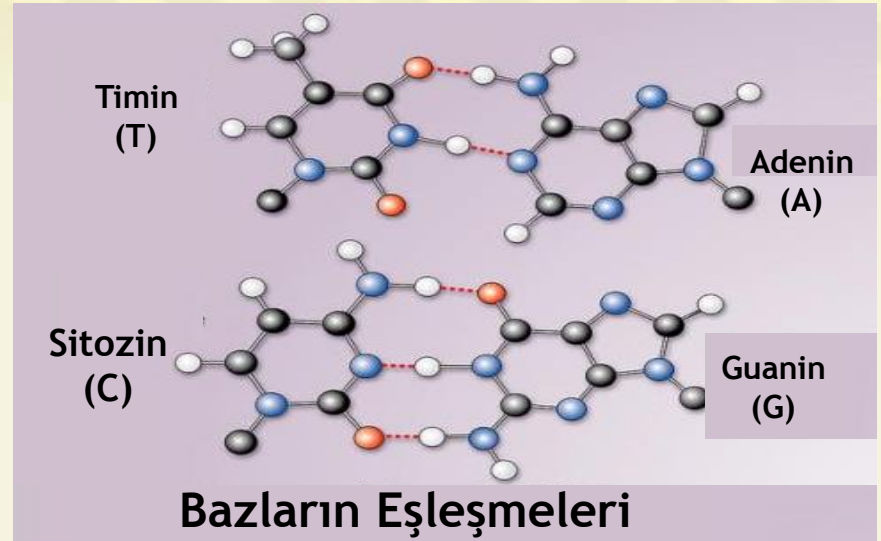
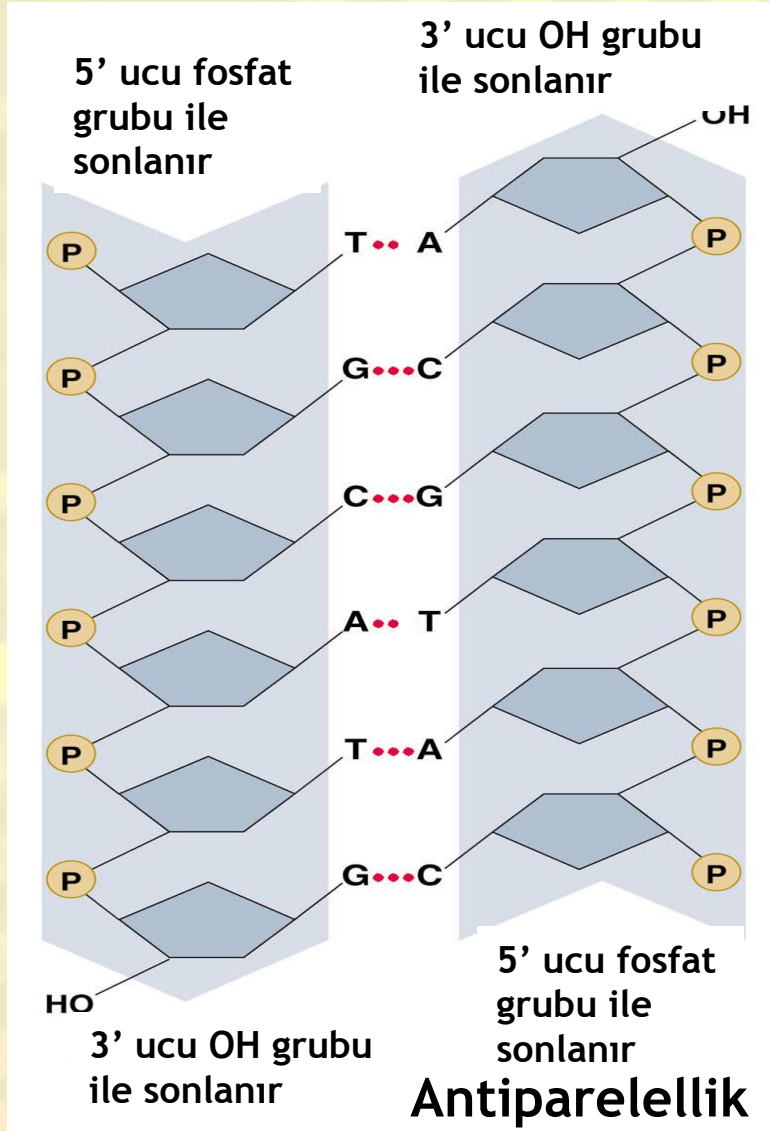
Ribonükleotidler

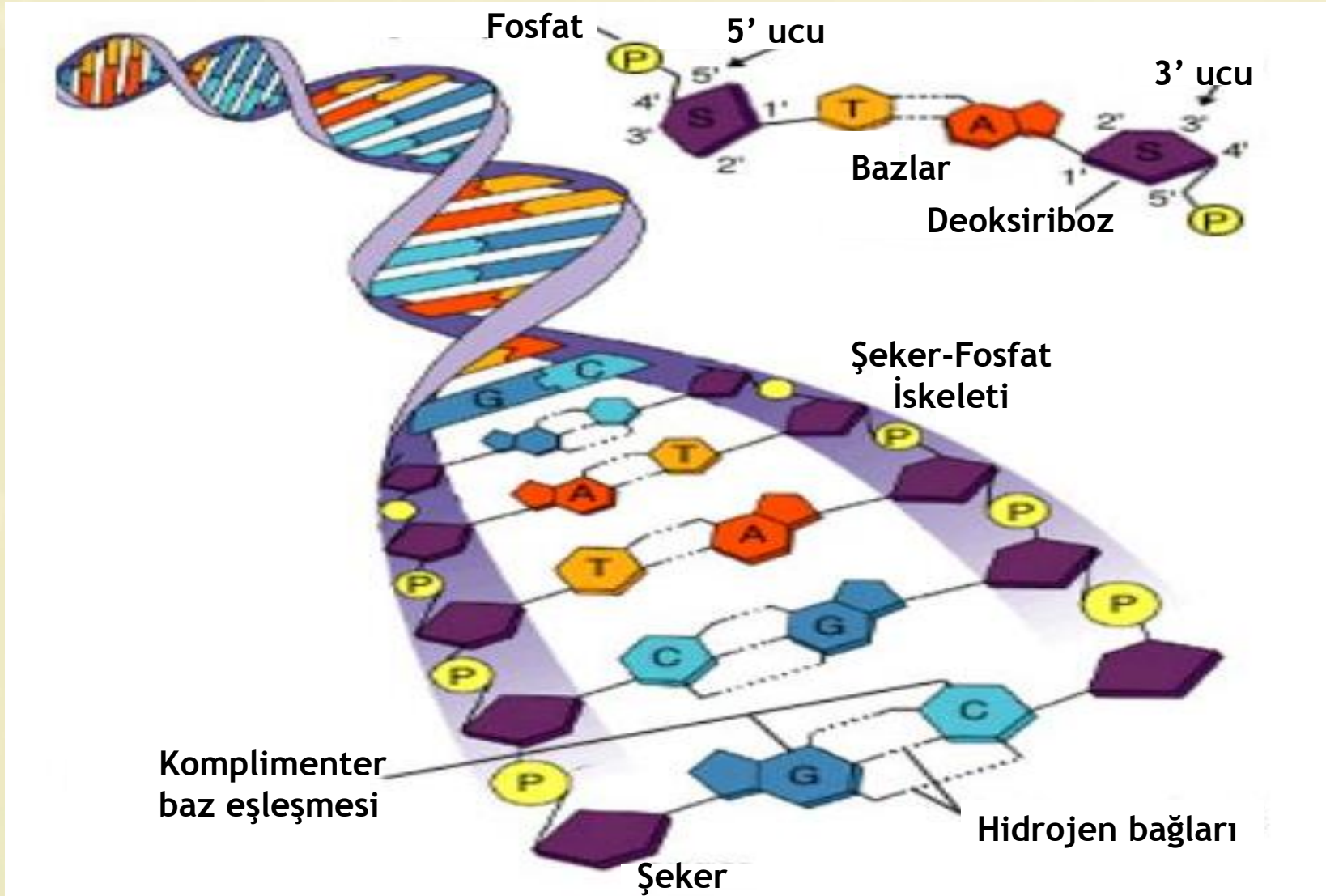
Fosfat grupları





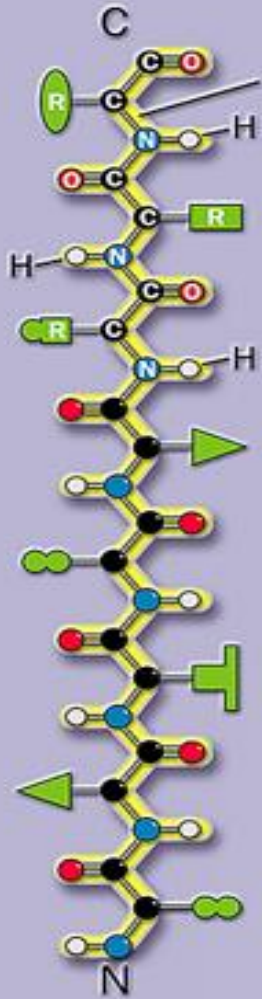






Farklı organizmalardan izole edilen DNA moleküllerinde Chargaff kuralına göre baz kompozisyonları

Türler	Bazlar ve %				molar oranları	
	A	T	G	C	A+G/T+C	A+T/G+C
Lamda fajı	26,0	25,8	23,8	24,3	0,99	1,08
E. Coli	26,0	23,9	24,9	25,2	1,04	1,00
Buğday	27,3	27,2	22,7	22,8	1,00	1,20
Salmon	29,7	29,1	20,8	20,4	1,02	1,43
İnsan	30,2	30,3	19,9	19,6	1,01	1,53

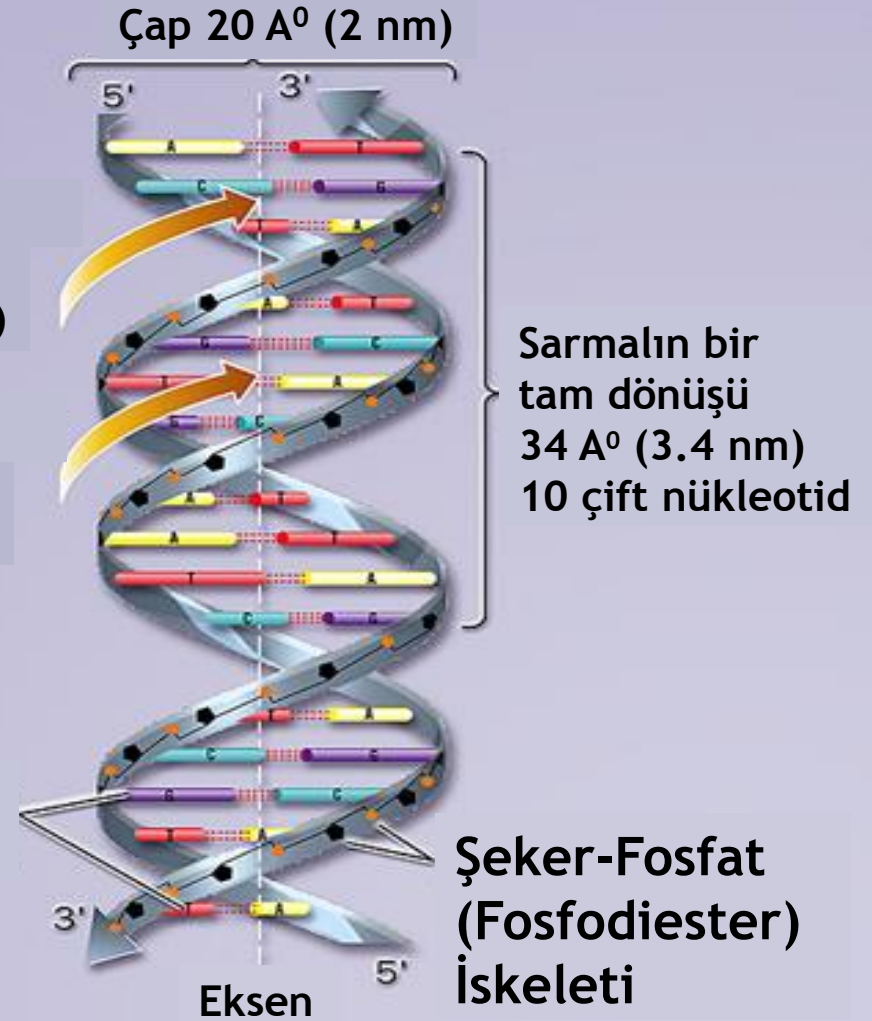


Şeker-Fosfat
(Fosfodiester)
İskeleti

Büyük oluk
 22 \AA^0 (2.2 nm)

Küçük oluk
 12 \AA^0 (1.2 nm)

Eşleşmiş
Nükleotid

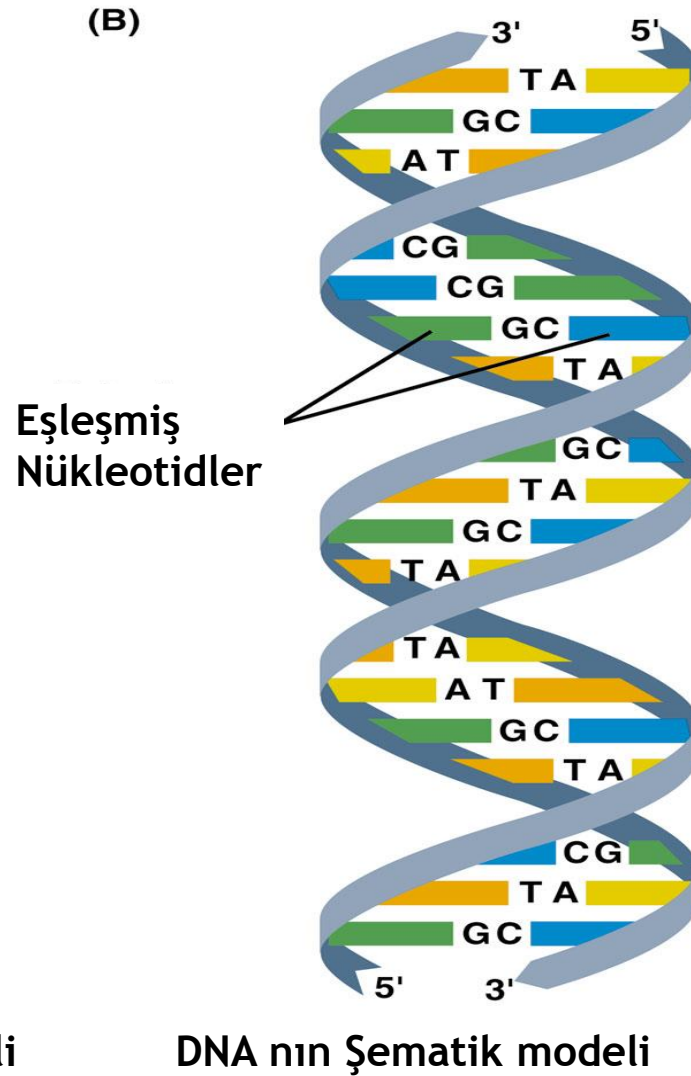
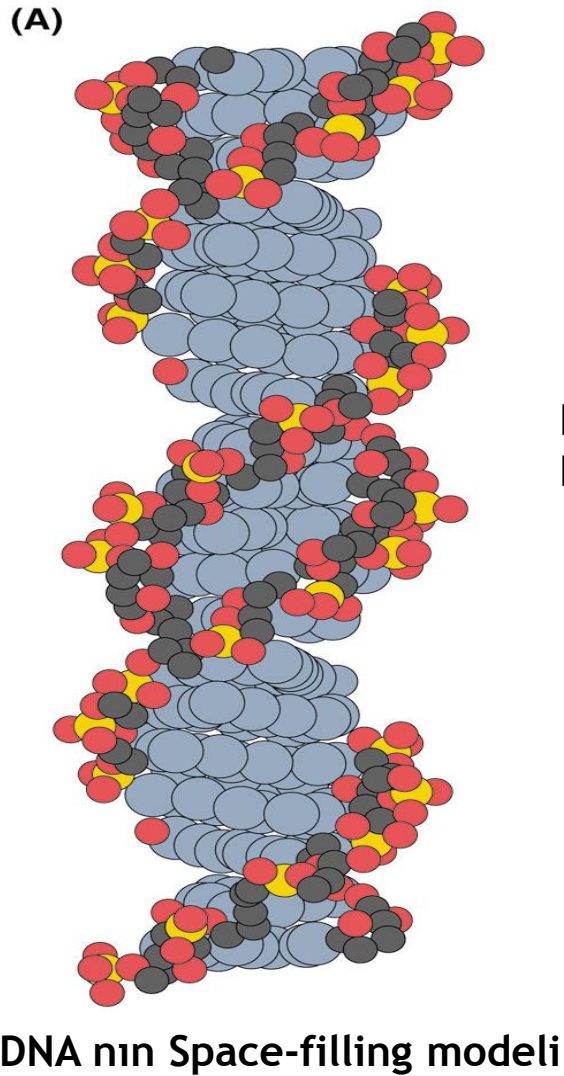


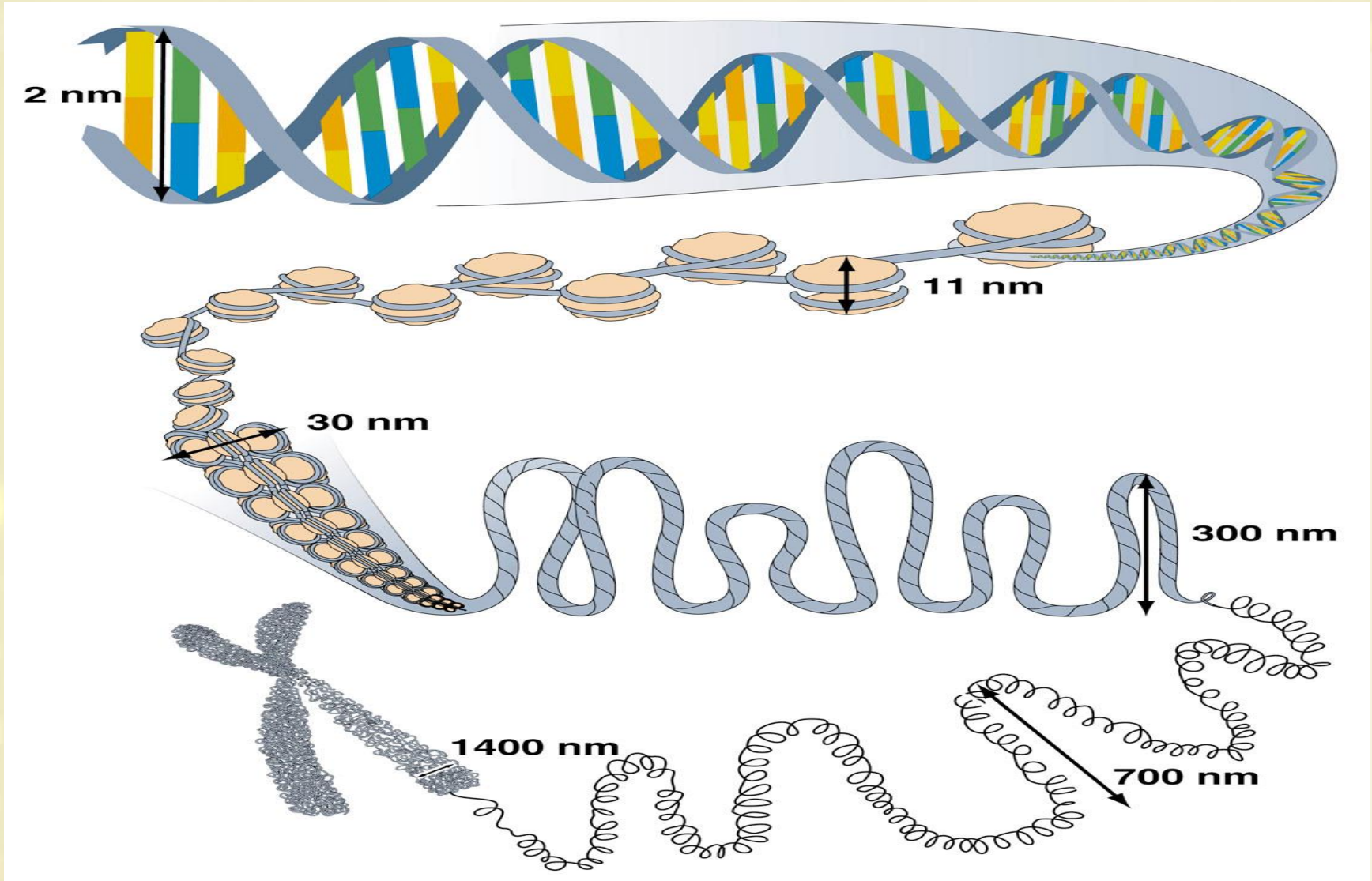
Çap 20 \AA^0 (2 nm)

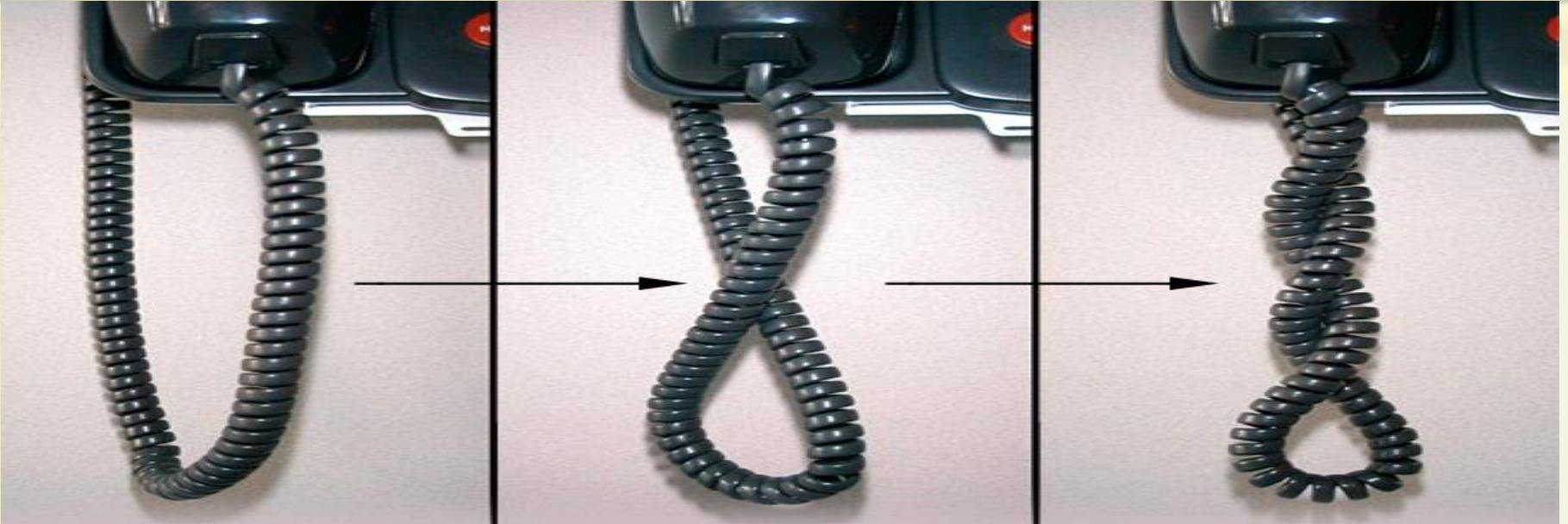
Sarmalın bir
tam dönüşü
 34 \AA^0 (3.4 nm)
10 çift nükleotid

Şeker-Fosfat
(Fosfodiester)
İskeleti

Not: $1 \text{ \AA}^0 = 0.1 \text{ nm} = 10^{-10} \text{ m}$

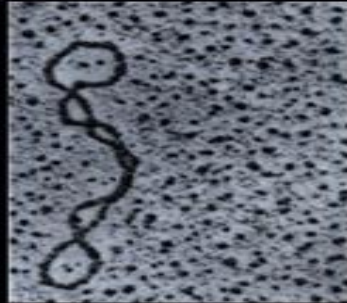
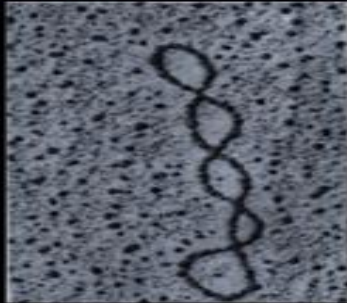






Circular DNA

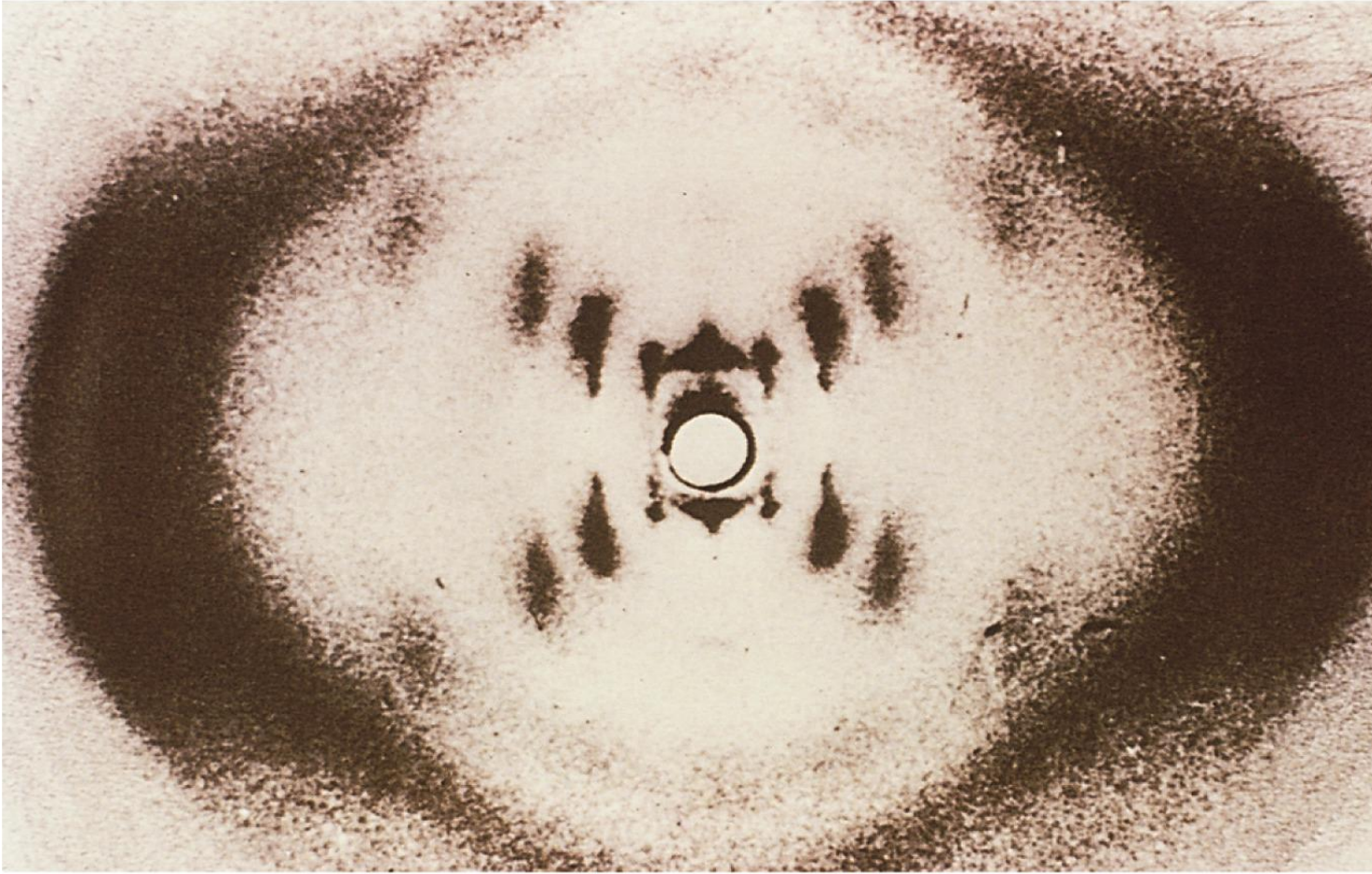
(DNA molekülü)



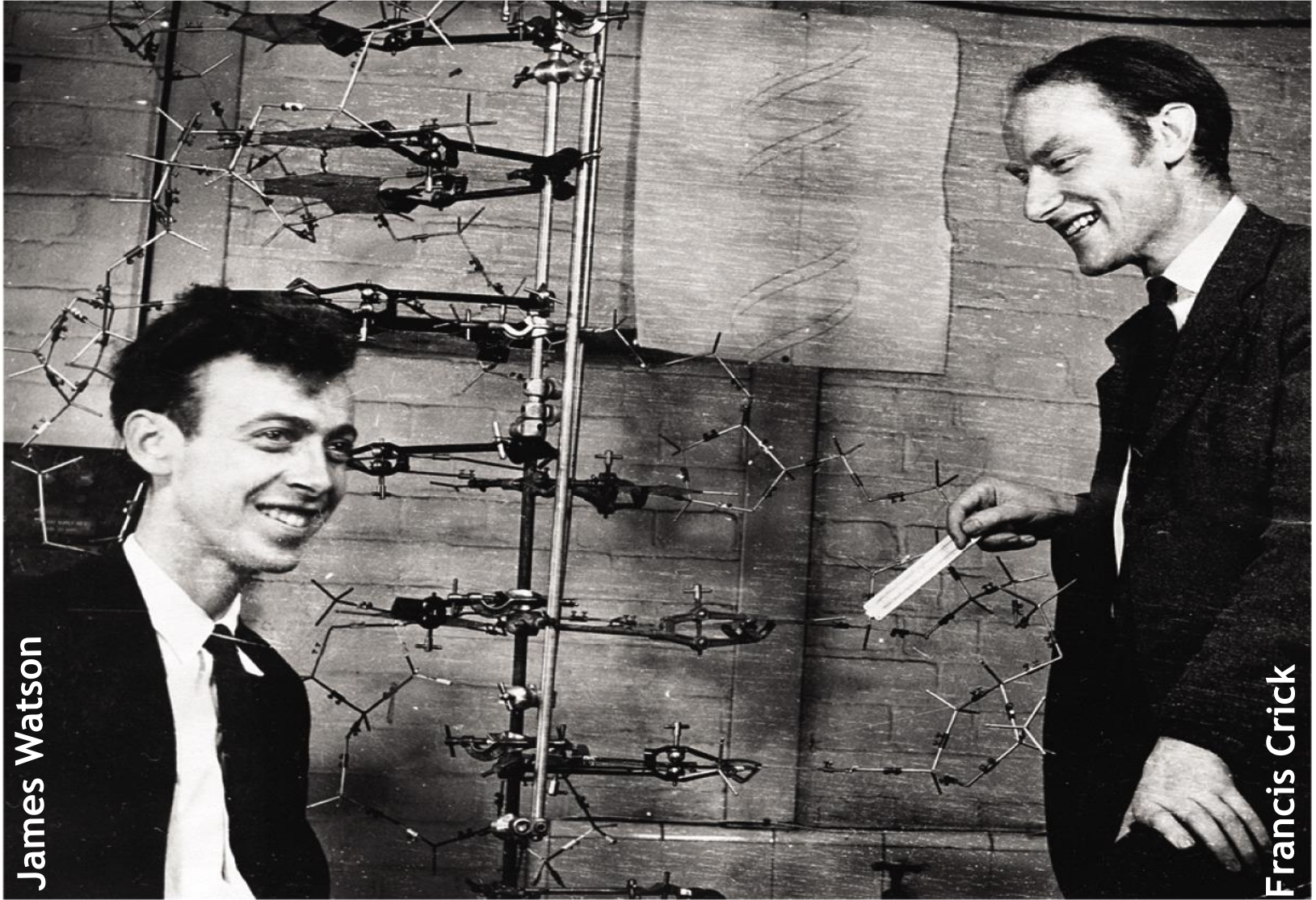
Tightly supercoiled

(Süper Sarmal)

Prokayrotik Genomik DNA molekülü

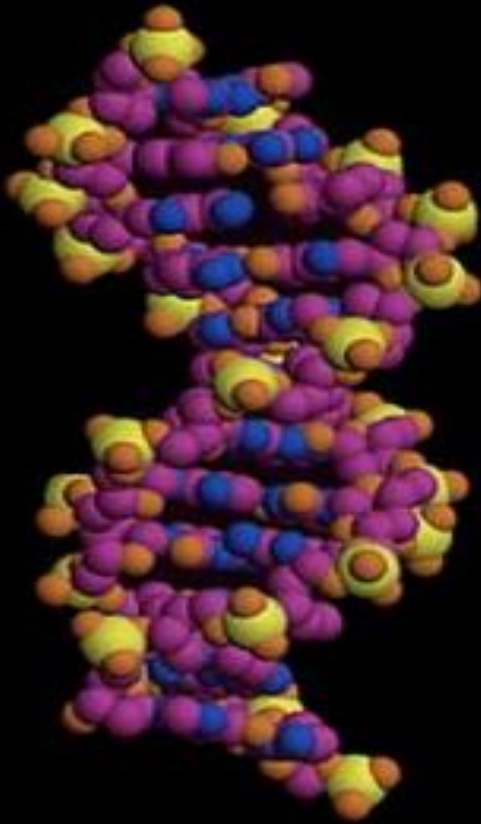


X ışınları kullanılarak elde edilen iki eksenli DNA molekülünün üstten görünüşü. (R. Franklin ve Wilkins, 1952)

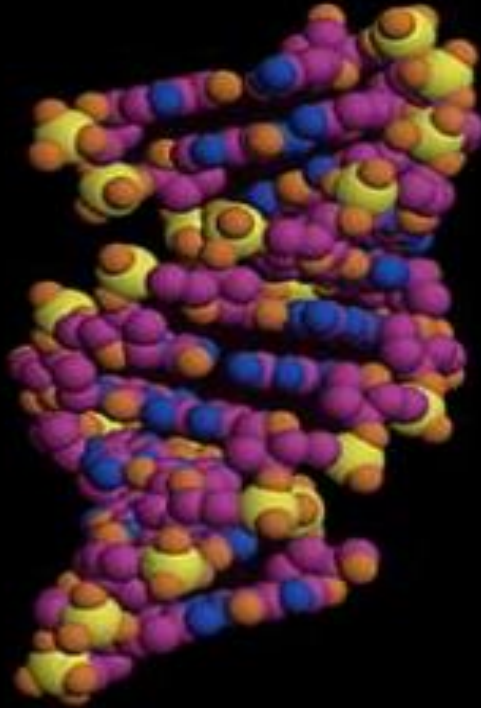


James Watson

Francis Crick



B-DNA



A-DNA



Z-DNA

	B - DNA	A - DNA	Z - DNA
Sarmalın dönüş yönü	Sağ	Sağ	Sol
Sarmal çapı	20 Å ⁰	23 Å ⁰	18 Å ⁰
Tam bir sarmal dönüşündeki Baz Sayısı	10	11	12
	Düşük tuz solusyonlu fizyolojik şartlar altındaki DNA formudur. Canlı org. protoplasmasında bulunan DNA formu B-DNA dır.	Yüksek Tuz solusyonu içeren lab. Koşul oluşmaktadır. Canlı org. bulunduğu kesin değildir	Canlı org. bulunduğu tartışılmaktadır. Bazı pro. ve ökaryotlarda Z-DNA izlerine rastlanılmaktadır.

Not: 1Å⁰ = 0.1nm = 10⁻¹⁰ m

DNA Molekülünün özellikleri

- DNA molekülü kalıtım materyalidir.
- DNA molekülü her hücre bölünmesinden önce doğru bir şekilde kendini çoğaltmaktadır (replication)
- DNA molekülü hücre tarafından gereksinim duyulan RNA, protein ve enzimleri kodlamaktadır.
- DNA molekülünde ani ve kararlı değişiklikler (mutasyon) meydana gelebilir ve bunun sonucu olarak ta evrim süreci içinde canlılarda çeşitli değişimler ortaya çıkabilir.

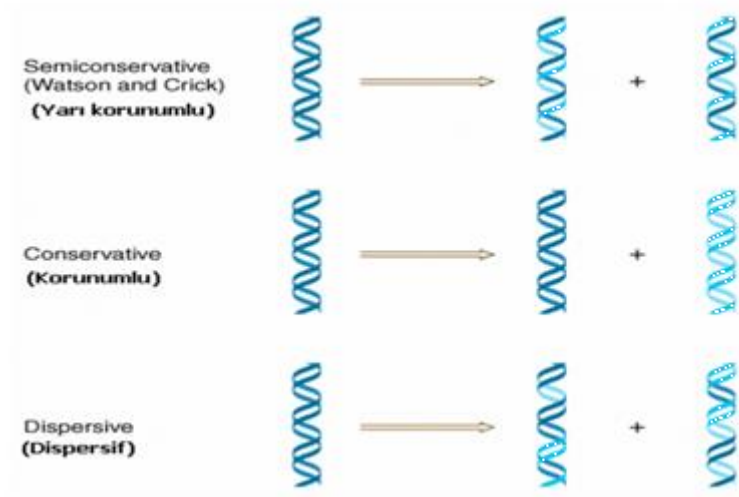
B Ö L Ü M Ö N

DNA MOLEKÜLÜNÜN REPLİKASYONU

Kalıtım materyali olan DNA molekülleri kendilerindeki bilgiyi, her yeni hücre generasyonuna aktarır. Bunun için hücre bölünmesinden önce kendini kopya ederek iki katına çıkması gerekir. Demeli, her hücre bölünmesinden iki yavru hücre ortaya çıktığına göre, kalıtım materyalinin de ikiye katlanması, DNA molekülünün kendi kopyasını sentezlemesi gerekir ki her iki yavru hücrede de özdeş DNA bulunsun. DNA molekülünün kendi kopyasını yaparak miktarını iki katına çıkarmasına **replikasyon** denir. Bu bölümde DNA'nın replikasyonunu, bunun için gerekli biyokimyasal reaksiyonlarda görev alan enzimleri ve mekanizmanın genel işleyişini ele alacağız.

X.1- Semikonservatif Replikasyonu Kanıtlayan Denemeler

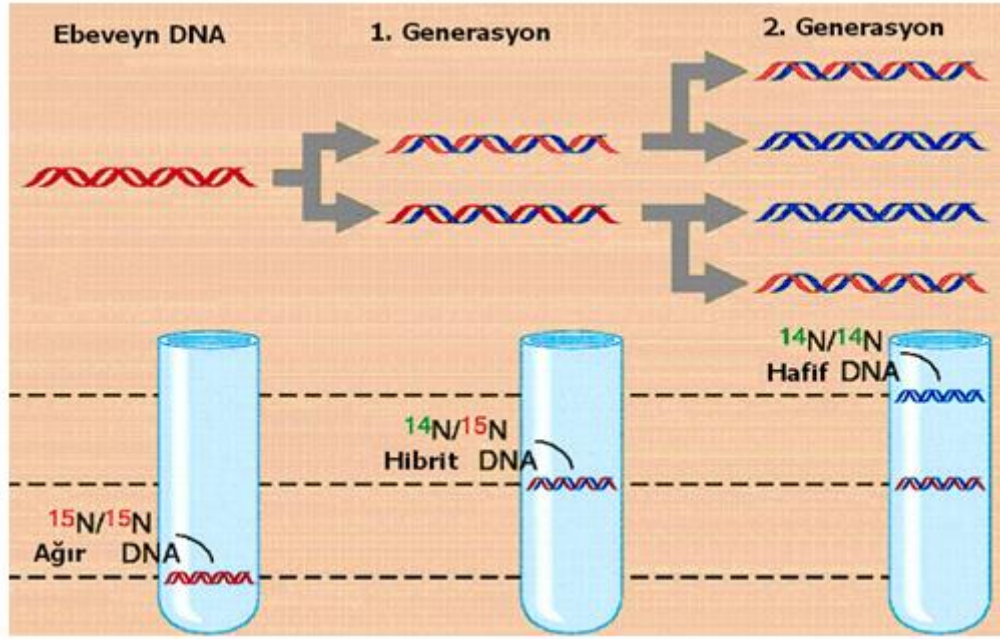
Watson ve Crick modeliyle ve hemen sonraki çalışmalarla, DNA'nın kendini kopyalayarak yavru hücrelere genetik materyalin eşit şekilde dağılmasını sağlayan replikasyon mekanizmasının nasıl çalıştığına ilişkin üç ayrı teklif ortaya atıldı. Ebeveyn molekül ile yavru molekül arasındaki bu muhtemel ilişki biçimleri 1957'de, Konservatif, Semi-Konservatif ve Dispersif replikasyon olarak ifade edilmiştir (Griffith ve ark. 2000). Bu modeller Şekil: X.1'de gösterilmiştir. Özetlemek gerekirse konservatif replikasyon modelinde ebeveyn çift sarmal olduğu gibi kalmakta yeni bir yavru çift sarmal sentezlenmektedir (Şekil: X.1b). 1953'te Watson ve Crick tarafından da önerilen semi konservatif modelde ise, ebeveyn çift sarmal ayrılır ve her eksen kendine yeni bir komplementer eksen sentezler; böylece yavru moleküllerin her birisi bir eski bir de yeni eksenle meydana gelmiş olur (Şekil: X.1a). Dispersif modelde ise, yeni yavru sarmallar yine eski ve yeni moleküllerden oluşmakta ancak her iki sarmalda da eski eksenin bir segmentinin karşısında yine eski eksenle bir komplementer, sonra yeni sentezlenen bir segmentin karşısındaki eksenle yine yeni sentezlenen bir komplementer segment bulunmaktadır (Şekil: X.1c).



Şekil: X.1- Mümkün Olan Üç Replikasyon Modeli (Griffith ve ark. 2000, sh. 250, Şekil:8-11'den uyarlanmıştır).

X.1.1- Meselson Stahl Denemesi

Meselson ve Stahl 1958'de, *E. coli*'de yaptıkları deneme sonuçlarına göre, bu üç modelden semi konservatif olanın geçerli model olduğunu buldular (Griffith ve ark. 2000). Araştırmacılar önce, *E. coli* hücrelerini, radyo izotop azot (^{15}N) bulunan ortamda yetiştirdiler. Böylece, radyoizotop azot, organik bazlarda, oradan da yeni sentezlenen DNA eksenlerinde yer aldı ve birçok generasyondan sonra hücrelerdeki DNA, ^{15}N ile etiketlenmiş oldu. Daha sonra bu *E. coli* hücreleri ^{15}N ortamından çıkarılarak, ^{14}N ortamına konuldu. Birkaç hücre bölünmesine yetecek kadar süre geçtikten sonra alınan örneklerden DNA izole edildi. Araştırmacılar bu şekilde elde ettikleri DNA'ları, her generasyon, cesium gradient centrifugation denilen bir usulle birbirinden ayırdılar. Cesium chloride (CsCl) dakikada 50 bin devir hızla uzun bir süre çevrilirse cesium ve chloride iyonları tüpün dibine doğru itilirler. Sonuçta tüpün içinde iyonlar, en ağır olan dipte en hafifler yukarıda olacak şekilde yoğunluklarına uygun şekilde bantlar oluşturur. Cesium chloride ile santrifüje edilen DNA, bu yığın içinde ağırlığına en uygun yerde bir bant oluşturur (Şekil: X.2). İzotop ^{15}N 'de büyüyen hücreler yüksek yoğunluklu DNA'ya sahip olurlar. Bu DNA Şekil: X.2'de sol tarafta tüpün dibinde görülmektedir. Araştırmacılar bu hücreleri normal ^{14}N ortamında bir generasyon yetiştirip sonra santrifüje ettiklerinde Şekil: X.2'nin ortasındaki gibi tüpün ortasında bir bant oluştuğunu gördüler. Çünkü DNA'nın yeni kopya olan yarısı ^{14}N etiketliydi! İkinci generasyon sonuçları da, semi konservatif replikasyonu destekler şekilde Şekil: X.2'nin sağ başındaki gibi, bir ortada bir de en yukarıda iki DNA bandı şeklindeydi. Kırmızı (^{15}N) ve mavi (^{14}N) renkler, DNA eksenlerinin yoğunluğunu da ifade etmektedir. (Griffith ve ark. 2000)



Şekil: X.2- Semi konservatif DNA Replikasyonu (Meselson Stahl 1958 Deneyi).
(Griffith ve ark. 2000, sh. 250, Şekil:8-12'den uyarlanmıştır)

Konservatif model doğru olsaydı ilk generasyonda da ikinci generasyonda da bir yukarıda bir de altta iki bant oluşacaktı. Dispersif modele göre ise, her iki generasyonda da ortada bir bant oluşacaktı. Meselson ve Stahl'ın deneme sonuçları, bu modelleri değil, kesinlikle semi konservatif modele göre olması beklenen sonuçları destekliyordu; ilk generasyonda ortada bir bant, ikinci generasyonda ise, Watson ve Crick tarafından öngörülen semi konservatif modele göre olması beklendiği gibi, hem orta hem de düşük yoğunlukta iki bant müşahade edildi. Bu deneme sonucuna göre, replikasyonun nasıl cereyan ettiğini şöyle ifade etmek mümkündür:

DNA replikasyonu, ikili sarmalın iki ekseninin birbirinden ayrılması ve her eksenin kendisine yeni bir tamamlayıcı eksen yapması şeklinde cereyan eder ve yavru DNA'lar biri eski biri yeni iki eksenden oluşur. Bu replikasyona **semi konservatif replikasyon** denilir.

X.1.2- Replikasyon Çatalı

Watson ve Crick modelinin DNA replikasyonu ile ilgili diğer bir tahmini, DNA molekülünde replikasyon esnasında bir replikasyon fermuarı, ya da çatalı olması gerektiği yönündeydi. Bu çatal, DNA'nın kopyalama için her biri bir kalıp olacak olan iki ekseninin birbirinden ayrıldığı, sarmalın açıldığı yerdir.

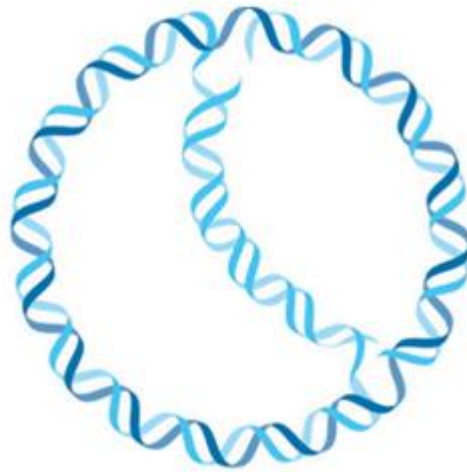
1963'te John Cairns bu tahmini, bakteri hücrelerindeki DNA'yı ^3H hidrojenli timinle (Radyoizotop hidrojenle etiketlenmiş timin nükleotidine trityum denilir.) etiketleyerek test etti. Beklentiye göre, yeni sentezlenmiş her yavru molekül, bir radyoaktif (sıcak) eksen, bir de

radyoaktif olmayan (soğuk) eksenden oluşmalıdır. Sıcak ortamda değişik aralıklarda ve dolayısıyla değişik sayıda replikasyondan sonra Cairns bakterileri çözdü ve hücre muhtevasını mikroskop altına koyduğu bir filtre kâğıdı üzerine yaydı. Araştırmacı bu filtreyi fotoğraf şerbetiyle kapladı ve 2 ay karanlık odada muhafaza etti. Otoradyografi denilen bu uygulamada ^3H çürürken beta partikülleri neşreder. Bu partiküller fotoğraf şerbetinde siyah noktalar şeklinde kimyasal bir iz bırakır ve böylece şerbet bir fotoğraf çıktısı gibi olur.

Sıcak ortamdaki bir replikasyon periyodundan sonra otoradyografya bu noktalardan bir yüzük oluştu. Cairns bunun, çember şeklindeki yavru DNA molekülünün yeni oluşmuş radyoaktif ekseni olduğunu düşündü. Çalışmanın bir sonucu, bakteri kromozomunun çember şeklinde olduğunun fiziki olarak da gösterilmiş olmasıydı. İkinci replikasyon periyodunda, modelin öngördüğü çatal gerçekten görüldü (Şekil: X.3a); çatalın üç eksenindeki tanelerin yoğunluğu, Şekil: X.3b'de görüldüğü gibi yorumlanabilirdi: DNA çemberinin ortasında bulunan kalın eğri, bu defa iki radyoaktif eksenden oluşan yeni sentezlenen yavru eksen olmalıydı. Cairns bu orak (hilal) şekilli otoradyografik hallerin, sıcak ortamda farklı sürelerde tuttuğu numunelerde, replikasyon çatalının yüzük boyunca ilerleyen hareketlerine karşılık gelen bütün genişliklerini gördü. Şekil: X.3b'de görülen tipten yapılara **teta (θ) yapısı** denir (Griffith ve ark 2000).



a)Otoradyografi



b)Bakteri kromozomunun şematik gösterimi

Şekil: X.3- Bakterilerde Replikasyon Çatalı (Cairns, 1963'den Griffith ve ark 2000, sh. 253, Şekil: 8-18'den uyarlanmıştır).

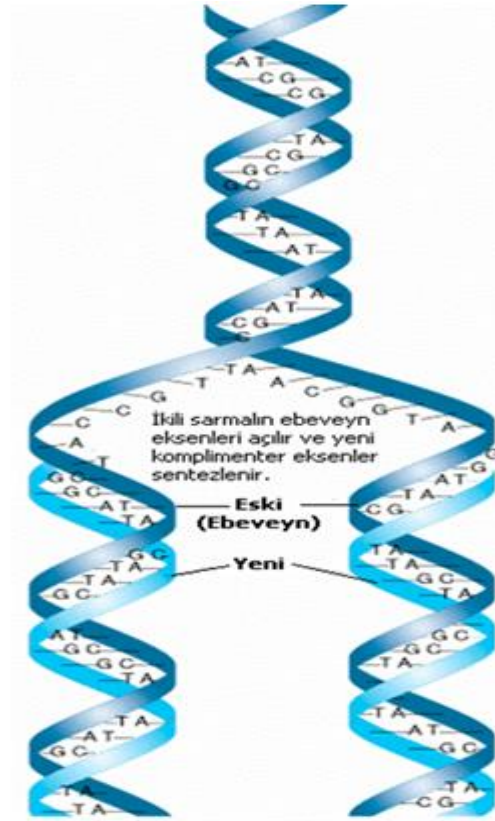
X.2- Semi Konservatif Replikasyon

Kanıtlarını bu şekilde gördüğümüz semi konservatif replikasyon şematik olarak Şekil: X.4'te gösterilmiştir. Şekilde şeker-fosfat omurgası kalın şeritler şeklinde olup bunlar arasındaki baz çiftlerinin dizilişleri rastgeledir. İkili sarmalı, şekildeki gibi, bir ucundan açılmanın başladığı bir fermuar analogu gibi düşünebiliriz. Buna göre, iki eksenin ayrılmasıyla her eksende tek bazlar ortaya çıkacaktır. Tek kalan her baz, ortamdaki serbest nükleotidlerle eşleşme

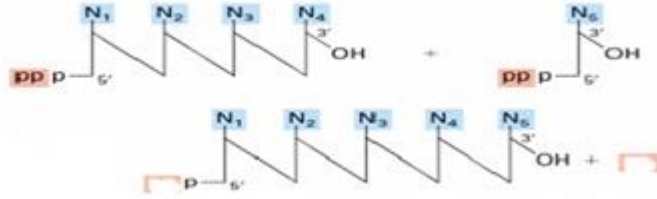
potansiyeline sahiptir. Ancak DNA yapısı, katı eşleşme ilkelerine sahip olduğu için, her ayrılmış baz sadece kendi **komplementer bazıyla** eşleşebilir: A ile T ve G ile C. Böylece birbirinden ayrılmış iki eksenden her biri, orijinaliyle özdeş bir yeni ikili sarmal yapmak üzere, komplementer bazların yeni diziyeye eklenmesini sağlayan bir kalıp olarak hareket eder. Yeni eklenen nükleotidlerin hücre ortamında mevcut olan serbest nükleotidler havuzundan geldiği varsayılır.

Semi konservatif replikasyon kanıtlandıktan sonra, araştırmalar serbest nükleotidlerin açılan ikili sarmal kalıba nasıl getirildiği ve sarmalın eksenlerinin yeni sentezlenecek eksenlere kalıp olacak şekilde nasıl ayrıldığı sorularını cevaplamaya yöneldi. (Griffith ve ark 2008):

Araştırmacılar, enzimlerin bu fonksiyonların gerçekleşmesinde rol oynadığını düşünüyorlardı ama Kornberg'in 1959'da yaptığı çalışmaya kadar enzimlerin nükleotid taşıma rolü ispat edilemedi. Araştırmacı, bu çalışmasında, DNA - polimeraz isimli enzimi *E. coli*'den izole etti ve onun nükleotid taşıma eylemini in vitro gösterdi. Gerçekten bu enzim, deoksiribonükleotidleri, DNA'nın ikili sarmalının mevzi olarak açılmasıyla serbest kalmış olan tek bir eksenini kalıp yerine kullanarak, büyümekte olan bir nükleotid zincirinin 3' ucuna ekler (Şekil: X.5). DNA - polimeraz için materyal deoksiribozların trifosfat formlarıdır: dATP, dGTP, dCTP, dTTP.



Şekil: X.4- Semikonservatif DNA Replikasyonu. Ebeveyn eksenler (koyu mavi), yeni sentezlenen eksenlerin (Açık mavi) polimerizasyonu için kalıp vazifesi görür. Yeni sentezlenen eksenlerin baz dizilişleri, kalıp eksenlere komplementer olacak şekildedir. (Griffith ve ark. 2000, sh. 249, Şekil:8-10'dan uyarlanmıştır.)



Şekil: X.5- Nükleotidlerin polipeptid bağlarıyla birbirine bağlanması.(Russel, 2006, sh. 287, Şekil: 11.4b'den uyarlanmıştır)

Bugün *E. coli*'de beş çeşit polimeraz enzimi olduğu bilinmektedir. Kornberg'in bulduğu ilk enzim polimeraz-I veya kısaca, Pol-I olarak isimlendirilmiştir. Bazı bilim adamları, pol I enziminin DNA sentezi için gerekenden çok yavaş hareket ettiğini (yaklaşık 20 nükleotid/saniye) ve oldukça fazla olduğunu (400 molekül/hücre) ve 20-50 nükleotidi birleştirdikten sonra DNA'dan uzaklaştığından kuşkulandıkları için, replikasyon çatalında sentezleme işini başka bir enzimin yaptığını düşünmekteydiler. Nitekim 1969 yılında John Cairns ve Paula De Lucia, bir *E. coli* hattında pol I enzimi kodlayan gende bir mutasyona rağmen, hücrelerin hala normal çoğaldığını ve dolayısıyla DNA replikasyonunun devam ettiğini gösterdiklerinde olay netleşti. Replikasyon çatalındaki sentezi, Pol-III denilen başka bir DNA polimeraz katalize ediyordu.

E. coli'de yapılan çalışmalar DNA replikasyonunun çok hızlı ve hatasız gerçekleştiğini gösteriyordu. Replikasyon çatalında her iki yöne doğru devam eden sentezleme işi 40 dakika gibi bir sürede tamamlanıyor, ama hatasız bir kopyalama oluyordu. Toplam 5 milyon kadar nükleotid demek ki, her bir yönde 1000 nükleotidden, 2000 nükleotid/saniye gibi bir hızla sentezleniyordu. Ne hızdan ne de mükemmellikten taviz verilmiyordu. Hücre içinde bu kadar düzgün bir işleyiş bu kadar hızlı bir şekilde nasıl gerçekleşmektedir? Aslında DNA polimeraz, büyük bir hücre makinesinin, bir "nükleoprotein" kompleksinin parçasıdır. Griffith ve arkadaşları (2008), bu komplekse replizom adını veriyor. Hücrede, replikasyon, transkripsiyon ve translasyon gibi, enzimlerle katalize edilen her biyokimyasal sentez için böyle bir makineden bahsetmek mümkündür.

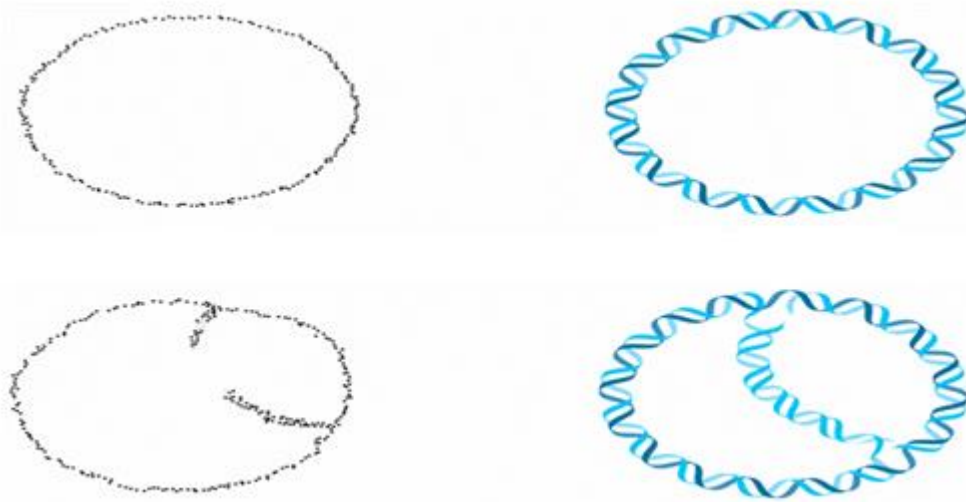
E. coli'de sonraki çalışmalar replizomun işleyişiyle ikili sarmalın bir fermuar gibi nasıl açıldığını, iki eksende birden ve iki yöne doğru replikasyonun nasıl gerçekleştiğini ve bütün bu süreçte görev alan enzimleri ayrıntılı bir biçimde ortaya koydu.

X.2.1- Replikasyonun Başlatılması:

E. coli replikasyonu, *oriC* denilen sabit bir yerden başlar ve oluşan çatal iki yöne doğru açılırken replikasyon da iki yöne doğru çatalın birleşinceye kadar devam eder.(Şekil: X.6)

Replizom denilen aygıtın işe başlaması için ilk adım, oriC’de, DnaA denilen bir proteinin 13 bç (baz çifti)’den oluşan ve “*DnaA kutusu*” denilen ve beş kere tekrarlanan spesifik bir diziyeye bağlanmasıdır. DnaA’nın bağlanmasıyla, orijinde A ve T nükleotidlerce zengin bir bölgede iki eksenin ayrılması başlar. Bu noktada AT baz çiftlerinin arasında sadece iki hidrojen bağı olduğunu, hâlbuki GC baz çiftleri arasında üç hidrojen bulunduğunu hatırlamak gerekir. İkili sarmalın, DNA’nın A ve T bazlarınca zengin yerlerinden ayrılması daha kolaydır.

Açılma başladıktan sonra, ilave DnaA proteinleri yeni açılmış tek eksenli bölgelere bağlanır. DnaA’ların orijini kaplamasından sonra, iki helikaz enzimi (DnaB proteini), replikasyon çatalında, iki yöne doğru da sarmalı açmaya başlamak üzere 5’→3’ istikametinde kayar. Bundan sonra da, primaz ve DNA pol III holoenzim, protein – protein interaksiyonlarıyla, replikasyon çatalına eklenir ve DNA sentezi başlar. DnaA, replikasyonun başlaması için gerekli olmakla birlikte, replizom denilen replikasyon makinesinin elemanı sayılmaz. Onların görevi, replikasyonun başlatılması için replizomu, çember şeklindeki kromozomda doğru yere getirmektir.



Şekil: X.6- *E. coli*’de replikasyon çatalı (solda otordiyografik görüntü, sağda şematik gösterim). (Griffith ve ark. 2000, sh. 253, Şekil:8-17 ve Şekil:8-18’den uyarlanmıştır.)

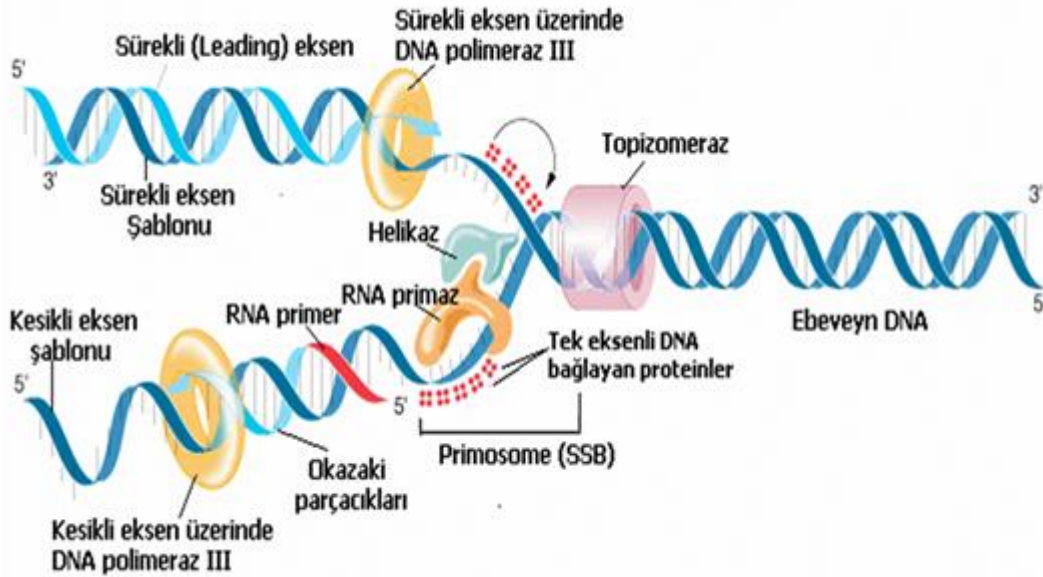
X.2.2- Eksenlerin Replikasyona Uygun Şekilde Tutulması:

DNA’nın ikili sarmalı nasıl bu kadar hızlı açılmakta ve açılan yerlerde tek eksenli DNA kendi üzerine kıvrılmamaktadır? Bugün artık bilinmektedir ki, replizom, sarmalı açan ve kıvrılmasını engelleyen iki protein sınıfına sahiptir: sırasıyla helikazlar ve topoizomerazlar. Helikazlar, ikili sarmalın iki eksenini bir arada tutan hidrojen bağlarını tahrip eden enzimlerdir. Helikaz DNA tek eksenini, bir kelepçe gibi sarar; bu pozisyonun başlıyarak DNA sentezi yönünde ikili sarmalı süratle çözer. Çözölmüş DNA, tek eksen DNA’ya bağlanan ve yeniden sarmal oluşmasını engelleyen tek-eksen tutucu (SSB) proteinler tarafından sabit tutulur.

Çember şeklinde DNA, lastik bir bantta olabilen ekstra katlanmalar gibi, ikiye katlanabilir ve sarılabilir. Replikasyon çatalının helikaz tarafından açılarak iki eksenin birbirinden düz biçimde ayrılması, diğer bölgelerde ekstra katlanmalara ve süper sargı denilen sargılara sebep olur. Replikasyonun devamını sağlamak için bu katlanmalar ve süper sargılar atılmalıdır. Bu süper sargılar, meselâ DNA giraz gibi topoizomer denilen enzimler tarafından oluşturulup gevşetilebilir. Topoizomerler, süper sarılmış DNA'yı, ya tek DNA eksenini veya her ikisini keserek, uzaklaştırır, böylece DNA'nın rahatça açılabilen gevşek bir moleküle dönüşmesini sağlar, sonra da gevşemiş DNA eksenlerini kesik uçlarından birleştirir. Topoizomeraz enziminin hemen önünde, tek eksenli DNA'yı bağlayan proteinler (SSB), eksenin DNA Pol III tarafından kolayca okunmasını sağlayacak şekilde sabit durmasını sağlar.

X.2.3- Replikasyonun İlerlemesi:

DNA pol III ilerlerken, ikili sarmal, kalıp olarak rol oynayacak tek eksenin yeni bir uzunlukta kopyalanmasını sağlamak üzere enzimin önünde sürekli açılır (Şekil: X.7). DNA pol III, ikili sarmalın açılma alanı olan replikasyon çatalında çalışır. Ancak, DNA polimeraz, nükleotidleri daima büyüyen 3' ucuna eklediği için, sadece antiparalel iki eksenenden birisi, replikasyon çatalı yönünde kalıp olarak iş görür. Bu eksen için, sentez replikasyon çatalının açılma yönünde düz bir süreklilik şeklinde cereyan edebilir; bu eksenin kalıp olduğu yeni sentezlenen eksene **rehber** (veya **sürekli**) eksen denir.



Şekil: X.7- Replizom işleyişi ve elemanları. (Griffith ve ark. 2000, sh. 254, Şekil:8-20'den uyarlanmıştır.)

Diğer kalıptaki sentez de 3' büyüyen ucunda cereyan eder, fakat bu sentez ters istikamettir, çünkü bu eksen için 5'→3' sentez istikameti, replikasyon çatalına doğru değil çataldan uzağa doğrudur (bakınız Şekil: X.7). Daha sonra göreceğimiz gibi, replikasyon makinesinin tabiatı, her iki eksendeki sentezin replikasyon çatalı bölgesinde cereyan etmesini gerektirir. Bu sebepten açılan çataldan uzağa doğru sentez uzun süre devam edemez. Kısa

segmentler halinde olmalıdır: polimeraz bir segmenti sentezler, sonra segmentin, çatalın yeni kalıbı serbest bıraktığı 5' ucuna geri döner ve işlem tekrar başlar. Yeni sentezlenen bu kısa DNA kırık çizgilerine (1000–2000 nükleotid) **Okazaki parçacıkları** adı verilir.

DNA replikasyonunda diğer bir problem, DNA polimeraz enziminin bir zinciri uzatabilir fakat başlatamaz olmasından dolayı ortaya çıkar. Bu sebepten, hem rehber eksenin hem de her bir Okazaki parçacığının sentezi, iki eksenli bir nükleik asit teşkil etmek üzere kalıp eksene bağlanan bir primer denilen kısa bir nükleotid zinciriyle başlatılmalıdır. DNA replikasyonunda rol alan primer Şekil: X.7'de görülmektedir. Primerler, merkez elemanı primaz (bir çeşit RNA polimeraz) isimli enzim olan ve primozom denilen bir protein seti tarafından sentezlenir. Primaz, kromozomun belirli bir bölgesine komplementer olan kısa (8–12 nükleotid) bir RNA parçacığı, yani primer sentezler. Rehber ekseninde sadece bir başlangıç primeri gereklidir çünkü başlangıç fitilinden sonra sürekli büyüyen DNA eksenine sonraki ilaveler için bu ilk ve tek primer yeterlidir. Fakat diğer ekseninde, her Okazaki parçacığının kendi primerine ihtiyacı vardır. Primeri oluşturan RNA zinciri sonra DNA pol III enzimi tarafından bir DNA zinciri olarak uzatılır.

Diğer bir DNA polimeraz, pol I, RNA primeri uzaklaştırır ve ortaya çıkan boşlukları DNA ile doldurur. Daha önce bahsedildiği gibi, pol I, özgün olarak Kornberg tarafından damıtılan ilk polimeraz enzimidir. Diğer bir enzim DNA ligaz, boşluğu dolduran DNA'nın 3' ucunu, akıntı yönündeki Okazaki parçacığının 5' ucuna bağlar. Böylece oluşan yeni eksene **geciken** (veya **kesikli**) **eksen** denilir. DNA ligaz kırık DNA parçalarını, bir parçacığın 5' fosfat ucu ile diğer parçacığın 3' OH grubu arasında bir fosfodiester bağı oluşturma işini katalize ederek birleştirir.

X.2.4- Hataların Kontrolü (Griffith ve ark. 2008'den özetlenmiştir):

DNA replikasyonunun ayırt edici özelliği, güvenilirliği, yanlışlığın yok denecek kadar az olmasıdır; ortalama olarak 10^{10} nükleotidde birden daha az hatalı giriş olur. Bunun bir sebebi, gerek pol I ve gerekse pol III enzimlerinin, $3' \rightarrow 5'$ eksonükleaz aktivitesi yüklenmiş olmalarıdır. Bu enzim aktivitesi, yanlışlıkla eklenmiş yanlış bazları kesip atarak bir çeşit "musahhahlik" hizmeti yapar. $3' \rightarrow 5'$ eksonükleaz fonksiyonu eksik olan hatlar daha yüksek mutasyon oranlarına sahiptir. İlaveten, primaz musahhahlik fonksiyonuna sahip olmadığı için RNA primer, DNA'ya nazaran daha fazla hata ihtiva eder. Replikasyonun yüksek güvenilirliğini korumak için, Okazaki fragmentlerinin sonundaki RNA primerleri atılmalı ve yerine DNA ikame edilmelidir. Bu atma ve ikame işlemleri DNA pol I tarafından yapılır. DNA pol I, Okazaki fragmentinin 3' ucuna bağlanır ve DNA sentezini, sonraki Okazaki fragmentinin RNA primerini değiştirmek üzere katalize eder. Sentezden önce, RNA primer, pol I'in $5' \rightarrow 3'$ eksonükleaz aktivitesiyle düşürülür (Şekil: X.7).

Özet olarak, DNA replikasyonu, ikili sarmalın açıldığı ve iki eksenin ayrıldığı replikasyon çatalında vuku bulur. DNA replikasyonu, rehber ekseninde replikasyon çatalının açıldığı istikamette cereyan eder. Geciken ekseninde ise, DNA, replikasyon çatalından uzağa doğru Okazaki parçacıkları denilen kısa parçalar halinde sentezlenir. DNA polimeraz, sentezi başlatmak için, zaten ortamda bulunan ve primer denilen kısa bir RNA nükleotid zincirine ihtiyaç duyar.

E. coli'deki replizomun birlikte çalışan bazı elemanları şekil X.7'de gösterilmiştir. Replikasyon çatalında katalitik DNA pol III koru, iki katalitik kor ve birçok protein aksesuarlarından oluşan ve pol III holoenzim denilen çok daha büyük bir kompleksin parçasıdır. Katalitik korlardan biri rehber eksenin sentezini yaparken diğeri geciken eksenin sentezini yapar. Aksesuar proteinlerden bazıları (Şekil: X.7'de görülmemektedir), iki katalitik koru birleştiren, böylece rehber ve geciken eksenlerdeki sentezin koordinasyonunu sağlayan bir bağ oluşturur. Geciken eksen, replizom her iki eksendeki sentezi koordine edecek ve replikasyon çatalı istikametinde ilerleyecek şekilde diğerk eksenindeki pol III ile bir hizada olabilmek için bir lup yapar. DNA'yı bir kelepçe gibi saran ve pol III'ü DNA molekülüne bağlı tutan ve β kelepçesi denilen önemli bir aksesuar protein de görülmektedir. Böylece pol III, kalıbı terk etmeden önce sadece 10 nükleotid ekleyebilen bir enzimden (dağıtıcı enzim terimi kullanılır), ilerleyen çatalda duran ve on binlerce nükleotidi ekleyen bir enzime (ilerleyen enzim) dönüşür. Toplamda, aksesuar proteinlerin eylemleriyle, rehber ve geciken eksenlerin sentezi, hızlı ve oldukça yüksek derecede koordineli olur. RNA primerini sentezleyen enzim, primaz, kelepçe proteine temas etmez. Bu yüzden primaz, dağıtan bir enzim gibi hareket eder –kalıptan ayrılmadan önce sadece birkaç ribonükleotidi ekler.(Griffith ve ark. 2008)

X.3- Ökaryotlarda Replikasyon

DNA replikasyonu hem prokaryotlarda hem ökaryotlarda semi konservatif mekanizmayla olur ve biraz önce ele alınan rehber eksen - geciken eksen sistemi ökaryotlarda da geçerlidir. Dolayısıyla, prokaryotlarla ökaryotların replizom unsurlarının çok benzer olması sürpriz olmamalıdır. Ancak, organizma kompleksleştikçe, replizom unsurlarının sayısı da artar.

X.3.1- Ökaryotik Replizom

Şimdilerde, *E. Coli* replizomunda 13, maya ve insanda hiç olmazsa 27 unsur olduğu bilinmektedir (Griffith ve ark. 2008). Ökaryotik replizomun bu fazla unsurları için bir sebep, ökaryotik şablonun daha yüksek karmaşıklığıdır. Bakteri kromozomunun çıplak DNA olmasının aksine, ökaryotik kromozomlar, çekirdekte kromatin olarak paketlenmiştir. Bölüm 3'de tanımlandığı üzere, kromatinlerin ana ünitesi, histon proteinleri etrafında sarılı DNA'dan ibaret olan nükleozomdur. Bu sebeple replizom, sadece ebeveyn eksenleri kopya etmekle değil, aynı zamanda nükleozomun ebeveyn eksenlerini histon proteininden ayırmakla ve yavru moleküllerde bunları tekrar bağlamakla yükümlüdür. Bu manevra, eski histonları (mevcut nükleozomlarda) yavru moleküllere rastgele dağıtarak ve yeni histonları kromatin birleştirme faktörü - 1 (CAF-1) denilen bir proteinle birlikte replizoma taşıyarak yapılır. CAF-1 histonlara bağlanır ve onları, yeni sentezlenen DNA'yla birleşebilecekleri replikasyon çatalına yöneltir. CAF-1 ve taşıdığı histon kargo, çoğalan hücre çekirdek antijeni (PCNA) denilen β kelepçesinin ökaryotik versiyonuna bağlanarak replikasyon çatalına ulaşır.

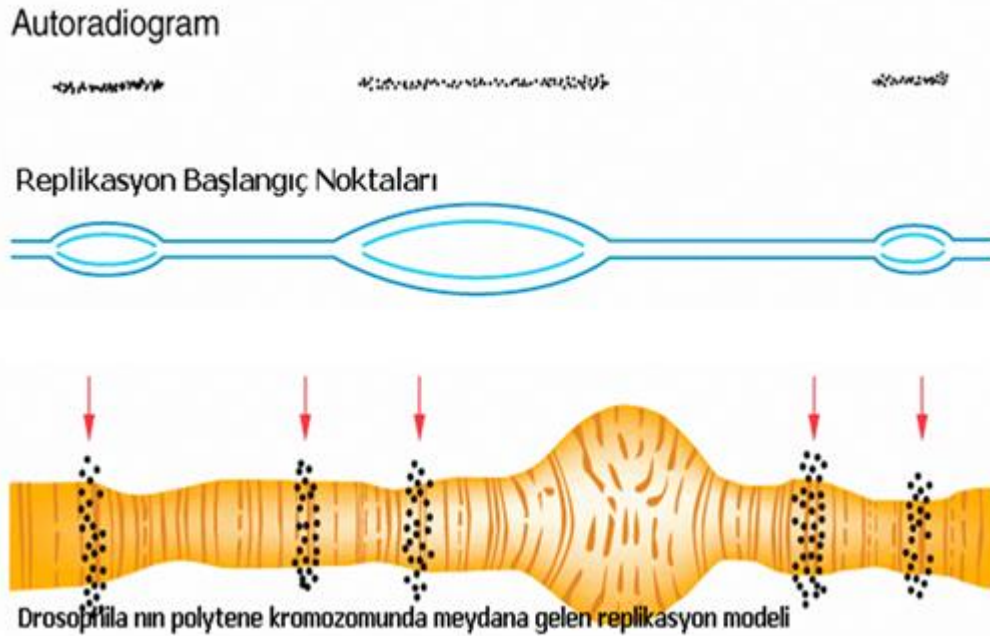
Özet olarak ökaryotik replikasyonda prokaryotik replikasyondaki bütün işlemler cereyan eder, ilaveten nükleozom denilen protein – DNA kompleksleri önce çözülüp sonra tekrar bağlanmalıdır.

X.3.2- Replikasyonun Ökaryotik Orijinleri

E. coli (coli) gibi bakteriler bir replikasyon – bölünme devrini çoğunlukla 20 ile 40 dakikada tamamlar fakat ökaryotlarda devir, mayalarda 1.4 saatten kültür hayvanları hücrelerinde 24 saate kadar

değişebilir ve bazı hücrelerde 100–200 saat kadar sürebilir. Çünkü ökaryotlar, kromozomun kendi karmaşık yapısını replike etmek yanında, birden fazla kromozom replikasyonunu koordine etmek durumundadır.

Ökaryotik replikasyon orijinlerini anlamak için önce basit ökaryotik canlılar olan mayalarda çalışıldı. Mayadaki replikasyon orijinleri, *E. coli*'deki oriC'ye çok benzer. 100-200bç uzunluğundaki orijinler olup, bir başlangıç proteini ardıl bağlanma sitelerine bağlandığı vakit açılan AT'ce zengin bölgeler içeren korunmuş bir DNA bölgesine sahiptir. Prokaryotik kromozomların tersine her bir ökaryotik kromozom, çok daha büyük ökaryotik genomun çabucak kopyalanması için, birçok replikasyon orijinine sahiptir. Yaklaşık olarak 400 replikasyon orijini ekmek küfünün 16 kromozomu boyunca dağılmıştır ve insanın 23 kromozomunda binlerce açılan çatal var olduğu tahmin edilmektedir. Buna göre, ökaryotlarda replikasyon birçok başlangıç noktasından her iki yöne doğru devam eder (şekil:X.8). Replikasyonun her bir çatallında üretilen ikili sarmallar uzayarak sonunda biri diğerine bağlanır. İki eksenin replikasyonu tamamlandığı zaman DNA'nın iki özdeş kardeş molekülü ortaya çıkar.



Şekil: X.8- Drosophila polyten kromozomunda çoklu replikasyon çatalları ve başlangıç noktaları (Griffith ve ark. 2000, sh. 256, Şekil: 8-25 ve Şekil 8-26'dan uyarlanmıştır)

DNA sentezi ökaryotik hücre çoğalma döngüsünde S (sentez) döneminde cereyan etmektedir. Ekmek küfü hücrelerinde yapılan araştırmalar, replikasyonu başlatmak için gerekli proteinlerin geç mitoz ve G1 fazında sentezlenip, sentez başladıktan sonra hemen parçalanarak tahrip edildiğini göstermiştir. Bu şekilde replikasyon mekanizması S fazından hemen önce kurulmaktadır.

Ekmek küfünde 400 replikasyon başlangıç noktasının çoğunda 100–200 bç vardır. Daha yüksek ökaryotik organizmalarda ise DNA üzerinde replikasyon başlangıç dizileri on binlerle ifade edilecek kadar çok sayıda bç ihtiva etmektedir. Dolayısıyla yüksek ökaryotlarda replikasyon mekanizmasını başlatan proteinlerin özgün bir DNA dizisini tanımaktan daha farklı

bir faaliyet gösterdikleri düşünülmektedir. Ancak bugün için böyle organizmalardan başlangıç noktaları izole ederek çalışmak, prokaryotlardaki ve ekmek küfündeki kadar kolay değildir. S döneminde replikasyonun, gen bakımından zengin ökromatin bölgelerinde daha önce başladığı bilinmektedir. Başlangıç noktalarını tanıma proteinleri başlangıç dizilerini tanıma işi yapsalar böyle bir zamanlama farkı ortaya çıkmaması gerekir. Bu proteinlerin önce gence zengin bölgelerde başlangıç dizilerinde replikasyonu tamamlayıp, sonra kromatinin gence fakir yoğun bölgelerinde başlangıç dizilerine bağlanmaları, izah edilmesi gereken bir bulgudur.

Özet olarak, replikasyonun nerde ve ne zaman olacağı, hücredeki replikasyon mekanizması (replizom) tarafından dikkatle kontrol edilir. Çember şeklindeki prokaryotik kromozomda replikasyon bir başlangıçtan, düz ökaryotik kromozomların her birinde ise yüzlerce hatta binlerce başlangıçtan her iki yöne doğru devam eder. (Griffith ve ark 2008)

Prokaryotlarda replikasyonun sonlanması çatal, çember şeklindeki DNA'nın tamamını kat ettiği zaman sonlanmaktadır. Ökaryotlarda ise birçok replikasyon başlangıç noktasından başlayan replikasyonlar her iki yöne devam ederek birbirleriyle birleşir, sonunda lineer DNA molekülünün telomerler denilen iki ucuna ulaşır. Rehber eksen devamlı sentezlenerek kromatinin sonuna ulaşır, geciken eksen ise sürecin önünde giden bir primere gerek olduğu için yeni DNA moleküllerinin birinde tek eksenli bir uç kalacaktır. İkinci replikasyon generasyonunda bu uçtaki kayıp dizi replike olmayacak ve eğer tedbir alınmazsa DNA kısalacaktır. Bu tedbir işlemi yüzünden telomerlerin replikasyonu ve dolayısıyla replikasyonun sonlanması, ökaryotlarda daha karmaşık bir işlemdir.

Özet olarak, Telomerler, kromozom uçlarında, telomeraz enzimi tarafından 3' uçlarına eklenmiş olan kısa bir DNA dizisinin tandem tekrarlarını içeren özellikli yapılardır. Telomerler, her bir DNA replikasyon raundundan sonra olası genomik enformasyon kaybını engelleyerek ve kromozom uçlarını hücre DNA tamir makinesinden "saklayan" bir şapka oluşturmak üzere proteinlerle birleşerek kromozomları sabit yapar.

Telomerler somatik hücrelerde yaşla birlikte kısalır çünkü bu hücrelerde telomeraz yapılmaz. Oysa cinsiyet hücrelerinde çokça telomeraz vardır. Kusurlu telomerlere sahip olan bireyler erken yaşlanma olgusu yaşarlar.

X.4- Özet: DNA Replikasyonunda Rol Alan Enzimler ve Roller

- Çatalı helikaz enzimi açar.
- Topoizomeraz enzimleri açılan DNA çatalında helikaz enziminin rahat ilerlemesi için çatalın önünde kıvrılmaları önler.
- Ayrılan eksenlerin tekrar kıvrılmaması için single strand binding proteinler eksenin arkasına destek olur.
- Çatal açılırken DNA Polimerase III enzimi bir eksen boyunca hemen nükleotidleri birbirine bağlar. (Leading Eksen)
- Diğer eksen (Lagging Eksen) tarafında ise primosome denilen, etkili maddesi Primase enzimi olan proteinler yoluyla 5-8 nükleotidlik bir RNA başlangıç molekülü oluşturulur.

Polimerase III enzimi hemen çatalın olduğu yerden 1000-2000 nükleotidlik bir fragment oluşturur; (Okazaki Fragment). Sonra hemen 5' ucuna, çatala döner. Çünkü çatal açıldığından orada primosome yeni bir primer oluşturmuştur. Leading ekseninde ise primosome, sadece bir defa başlangıç RNA'sı oluşturur. Orada yeni zincir 3' - 5' istikametinde sürekli uzar.

- RNA primeri Okazaki fragmentinden pol I enzimi yoluyla uzaklaştırılır. Ve Pol I RNA'dan kalan boşluğu DNA ile doldurur.
- Ligaz iki parçayı birleştirir.

X.5- Çalışma Problemleri

V.1. Bir DNA molekülünü 3'→5' yönünden okuyarak komplementer eksen sentezleyen enzim aşağıdakilerden hangisidir?

- a)DNA polimeraz b)Nükleaz c)Helikaz d)Ligaz e)Transferaz

V.2. Ökaryotik canlılarda replikasyon nasıl gerçekleşir?

- a)Tek bir noktadan başlar, her iki yöne devam eder, semikonservatiftir.
b)Tek bir noktadan başlar, tek yöne devam eder, semikonservatiftir.
c)Birden fazla noktadan başlar, her iki yöne devam eder, semikonservatiftir.
d)Birden fazla noktadan başlar, tek yöne devam eder, semikonservatiftir.
e)Tek bir noktadan başlar, her iki yöne devam eder, konservatiftir.

V.3. DNA replikasyonu ile ilgili aşağıdaki bilgilerden hangisi yanlıştır?

- a)Prokaryotik canlılarda replikasyon her iki yöne devam eder.
b)DNA replikasyonu semikonservatif şekilde meydana gelir.
c)Ökaryotik canlılarda replikasyon tek bir noktadan başlar.
d)Helikaz, çift sarmal DNA eksenlerini birbirinden ayıran enzimdir.
e)SSBP, DNA tek eksenlerine bağlanıp eksenlerin ayrı halde kalmasını sağlayan proteinlerdir.

V.4. I.Topoizomeraz enzimi okazaki fragmentlerini birleştiren enzimdir.

II.DNA polimeraz III, replikasyonda uzayan DNA zincirine nükleotidleri ekler.

III.DNA replikasyonunun gerçekleşmesi için primere gereksinim vardır.

IV.DNA replikasyonunda kesikli zincirin sentezinde primerin bir kere sentezlenmesi yeterlidir.

Yukarıdaki bilgilerden hangisi/hangileri yanlıştır?

- a)I-II b)II-III c)II d)I-IV e)III

V.5. DNA replikasyonunda primer sentezleyen enzim aşağıdakilerden hangisidir?

- a)Helikaz b)Topoizomeraz c)DNA pol I d)DNA pol III e)RNA pol primaz

V.6. DNA molekülünün replikasyonu ile ilgili olarak aşağıdaki seçeneklerden hangisi yanlıştır?

- a)Helikaz enzimi sarmal yapıyı açan enzimdir.
b)Topoizomeraz enzimi kalıp eksenin 5' ucuna 8-10 bazlık bir primer sentezler.
c)Replikasyonun ana enzimi DNA polimeraz III olup nükleotid sentezini yapan enzimdir.
d)Okazaki fragmentleri arasındaki boşlukları kapatan enzim ligaz enzimidir.

e)5'→3' kalıp ekseninde daima kesikli sentez yapılır ve okazaki fragmentleri oluşur.

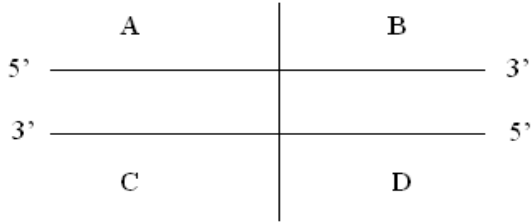
V.7. Prokaryotik canlılarda replikasyon nasıl gerçekleşir?

- a)Tek bir noktadan başlar, her iki yöne devam eder, semikonservatiftir.
- b)Tek bir noktadan başlar, tek yöne devam eder, semikonservatiftir.
- c)Birden fazla noktadan başlar, her iki yöne devam eder, semikonservatiftir.
- d)Birden fazla noktadan başlar, tek yöne devam eder, semikonservatiftir.
- e)Tek bir noktadan başlar, her iki yöne devam eder, konservatiftir.

V.8. DNA replikasyonu sırasında okazaki fragmentlerinin arasını birleştiren enzime ne ad verilir?

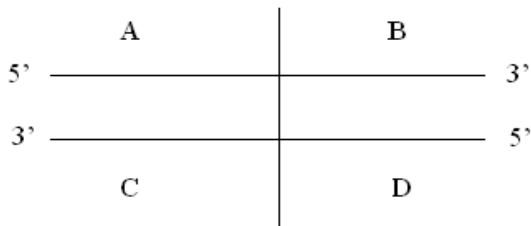
- a)Topoizomeraz
- b)Peptidaz
- c)Primaz
- d)Ligaz
- e)SSBP

V.9. Aşağıda verilen replikasyon şemasında "C" segmentinde nasıl bir replikasyon gerçekleşir?



- a)Sağa doğru ilerleyen kesikli sentez
- b)Sağa doğru ilerleyen sürekli sentez
- c)Sola doğru ilerleyen kesikli sentez
- d)Sola doğru ilerleyen sürekli sentez

V.10. Aşağıda verilen replikasyon şemasında hangi segmentte "sola doğru ilerleyen kesikli sentez" gerçekleşir?



- a)A
- b)B
- c)C
- d)D

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

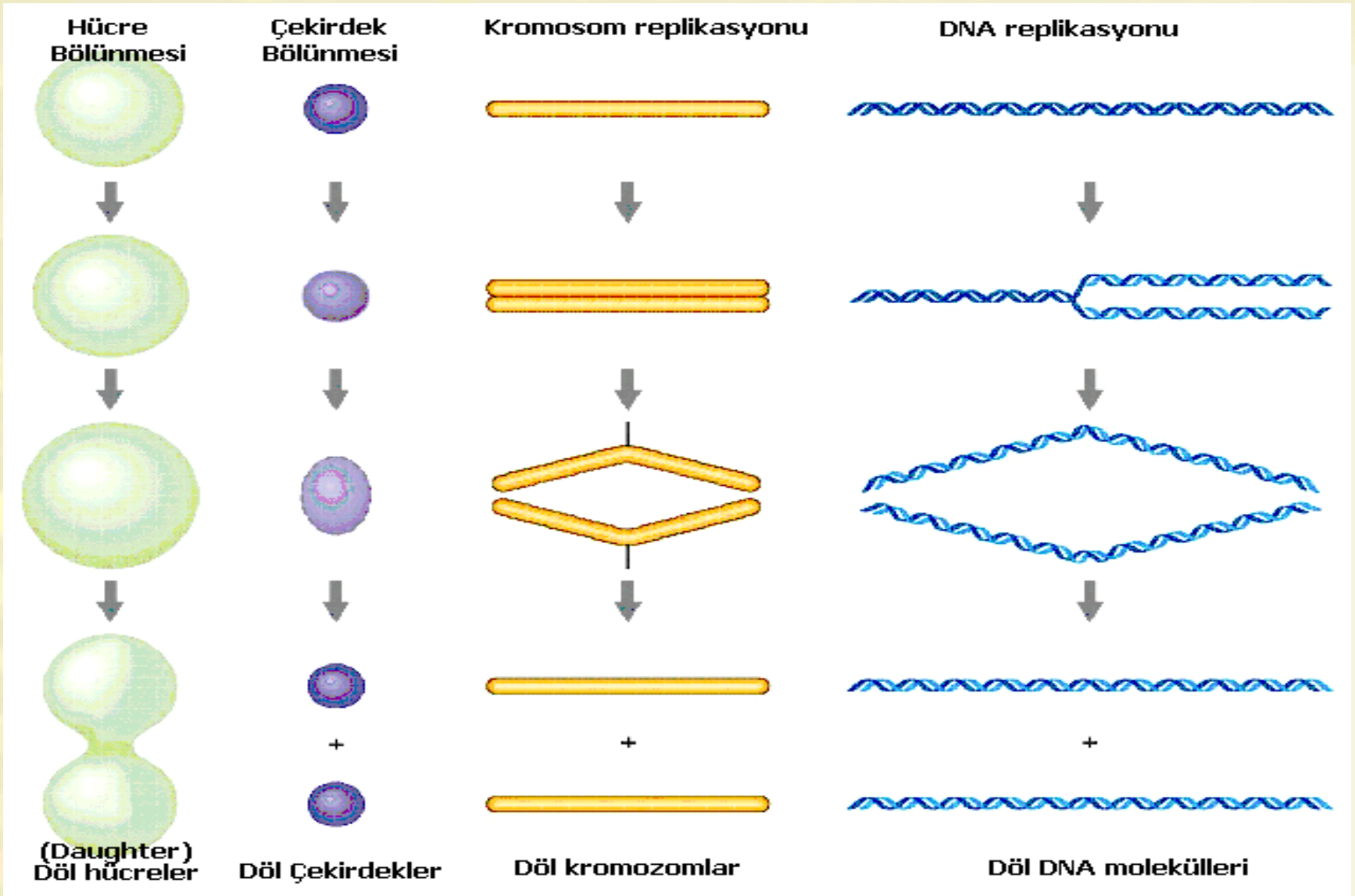
Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.



Semiconservative
(Watson and Crick)
(Yarı korunumlu)



+



Conservative
(Korunumlu)



+



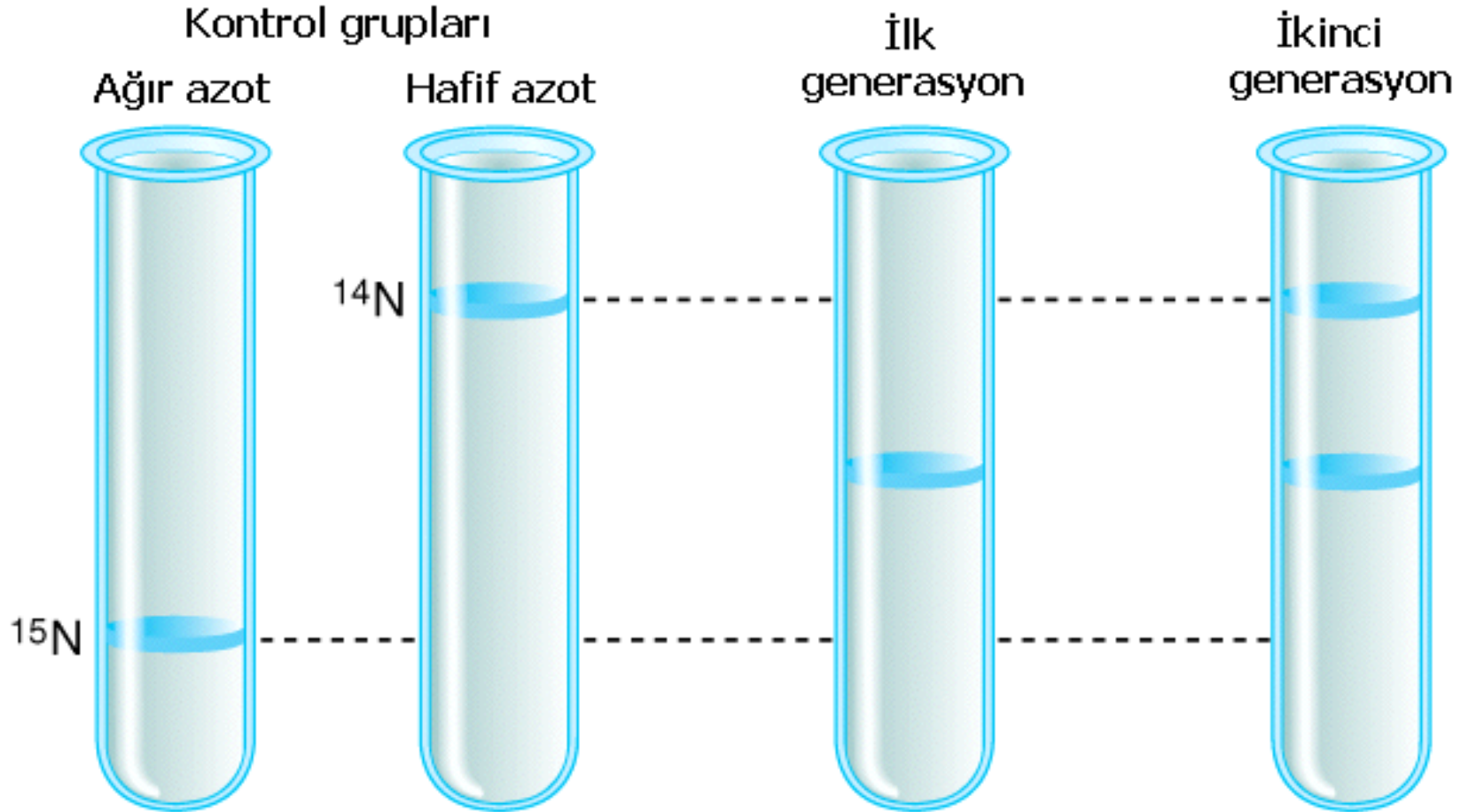
Dispersive
(Dispersif)

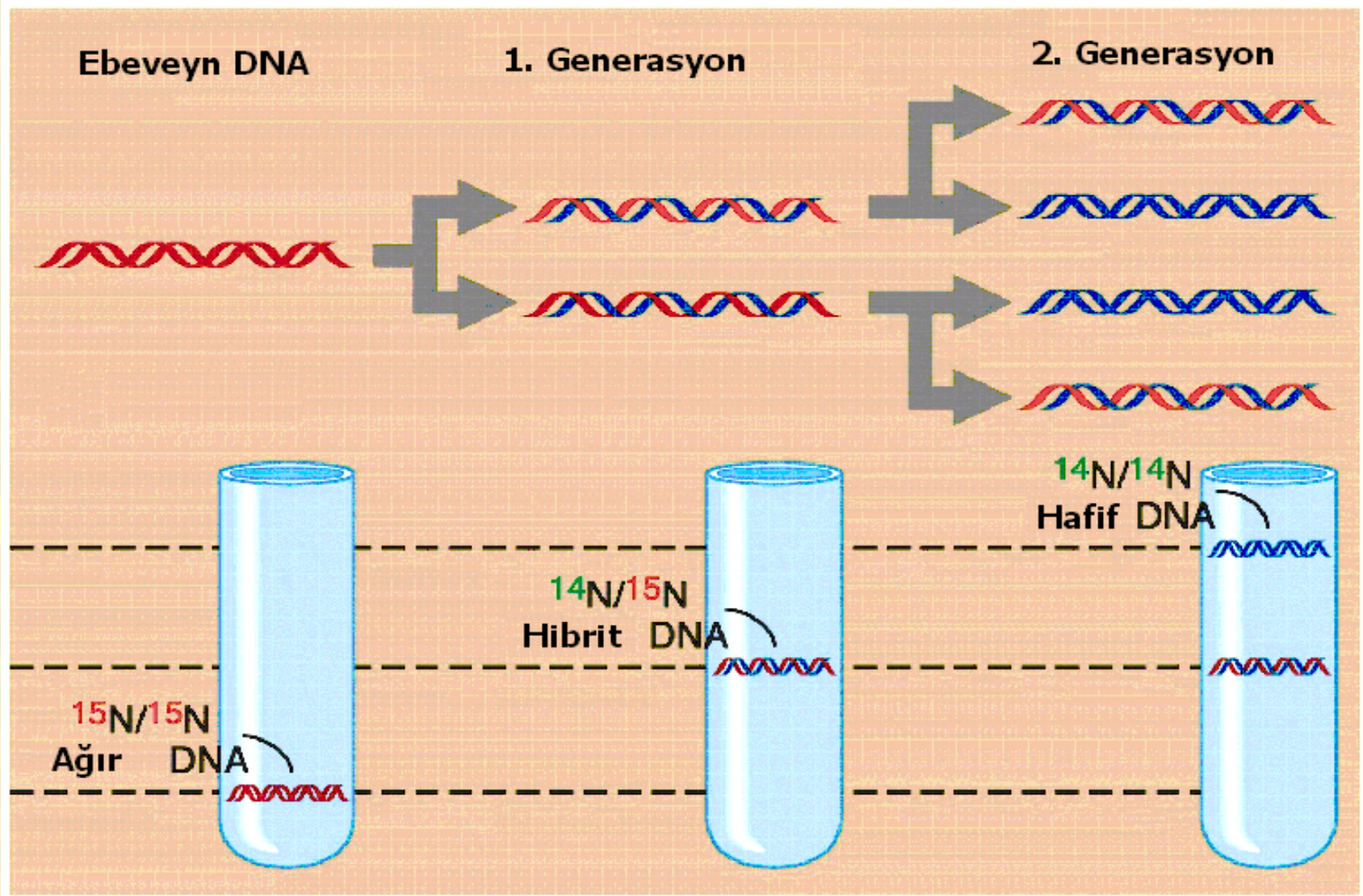


+



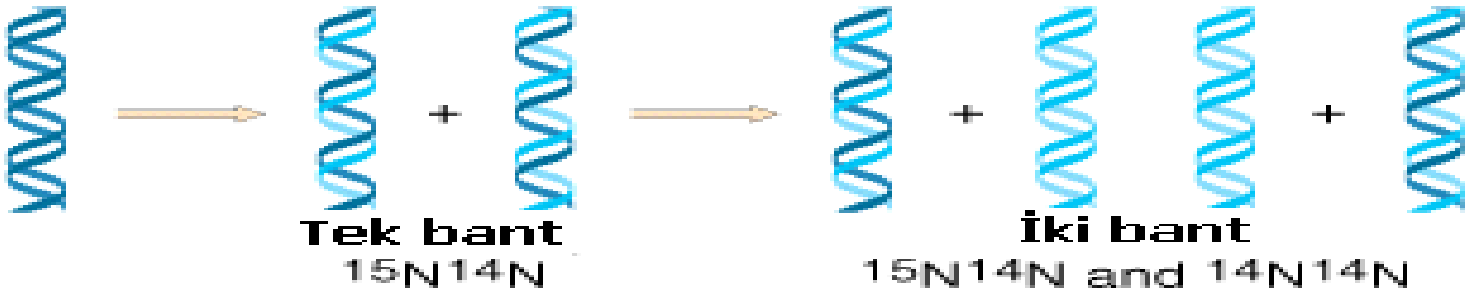
Ağır azotlu ortamda çoğaltılan hücrelerin hafif azotlu ortamlarda çoğaltılması



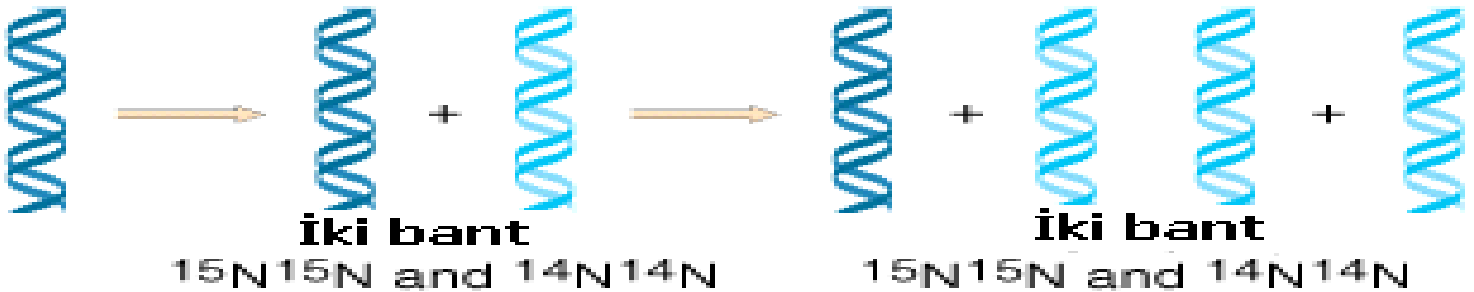


GENETİK DNA Molekülünün Replikasyonu

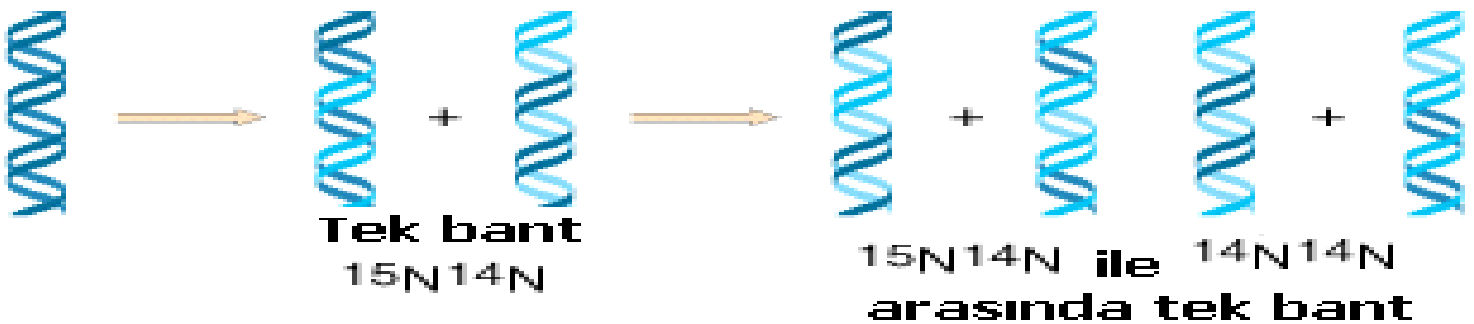
Yarı korunumlu

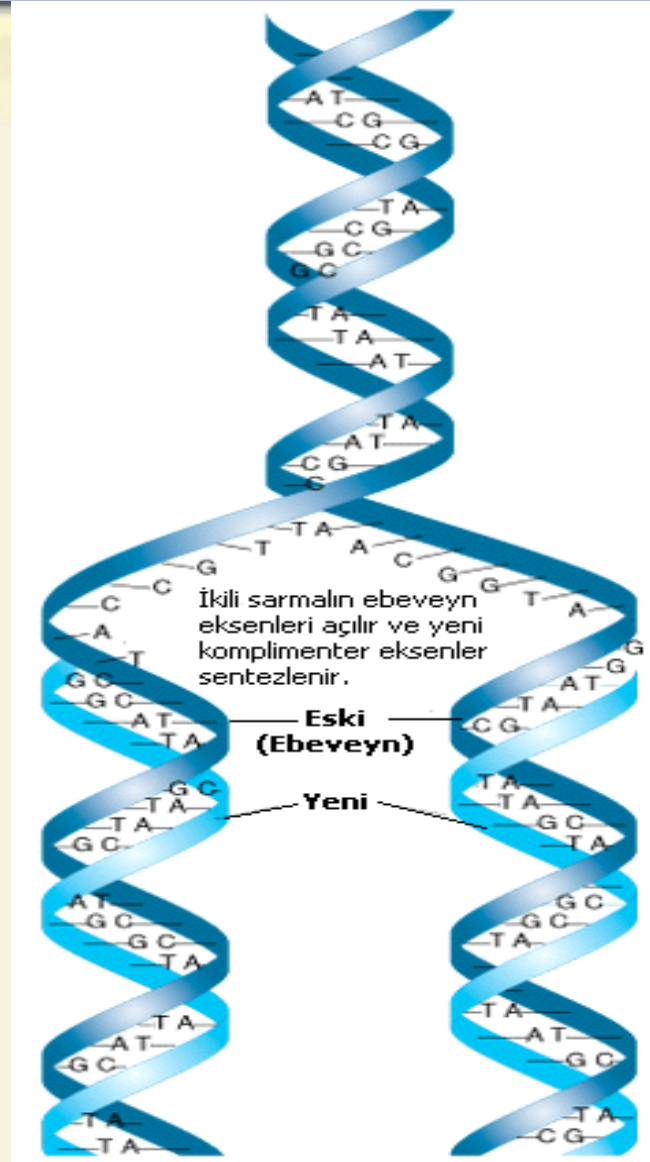


Korunumlu



Dispersive

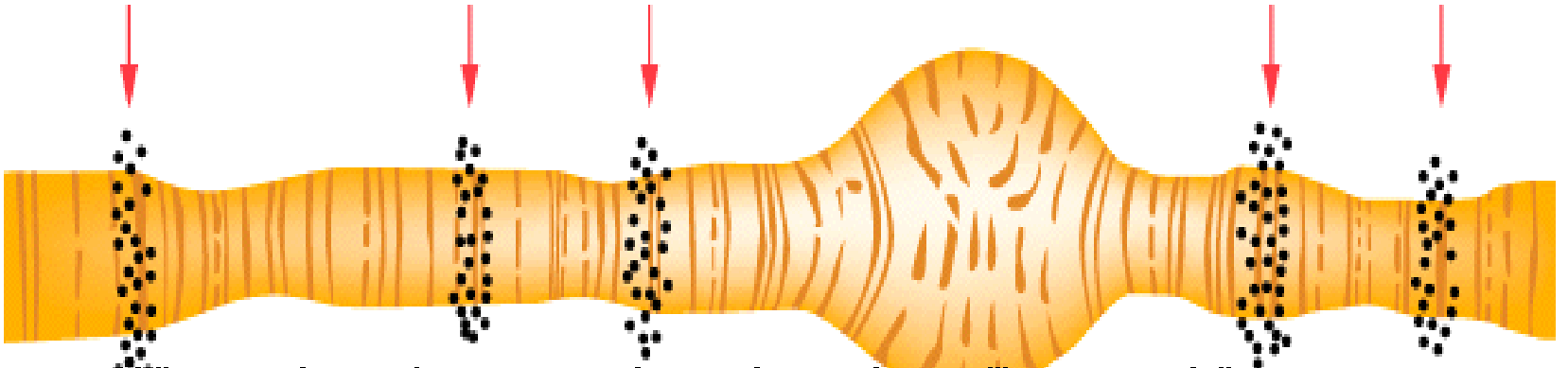




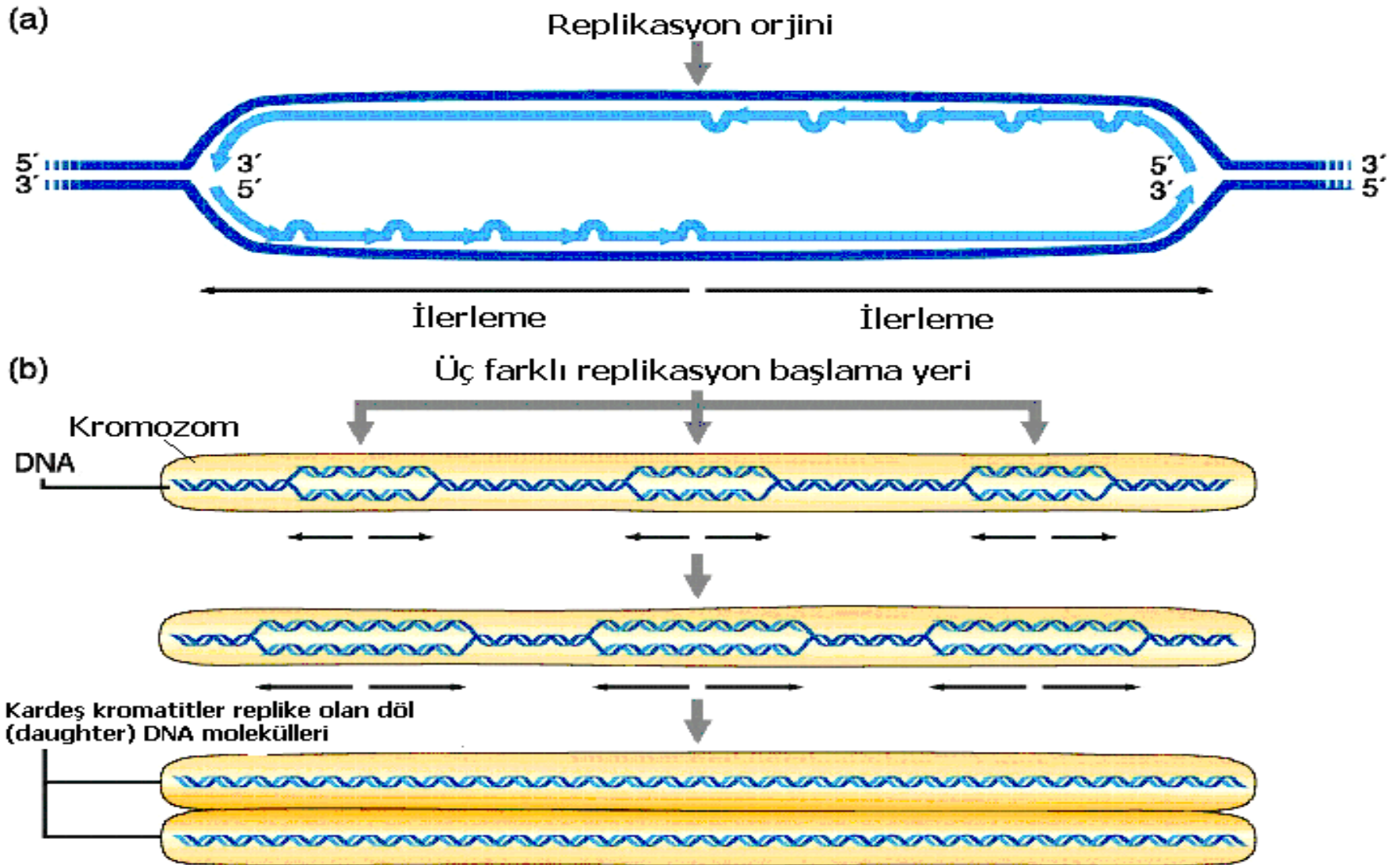
Autoradiogram



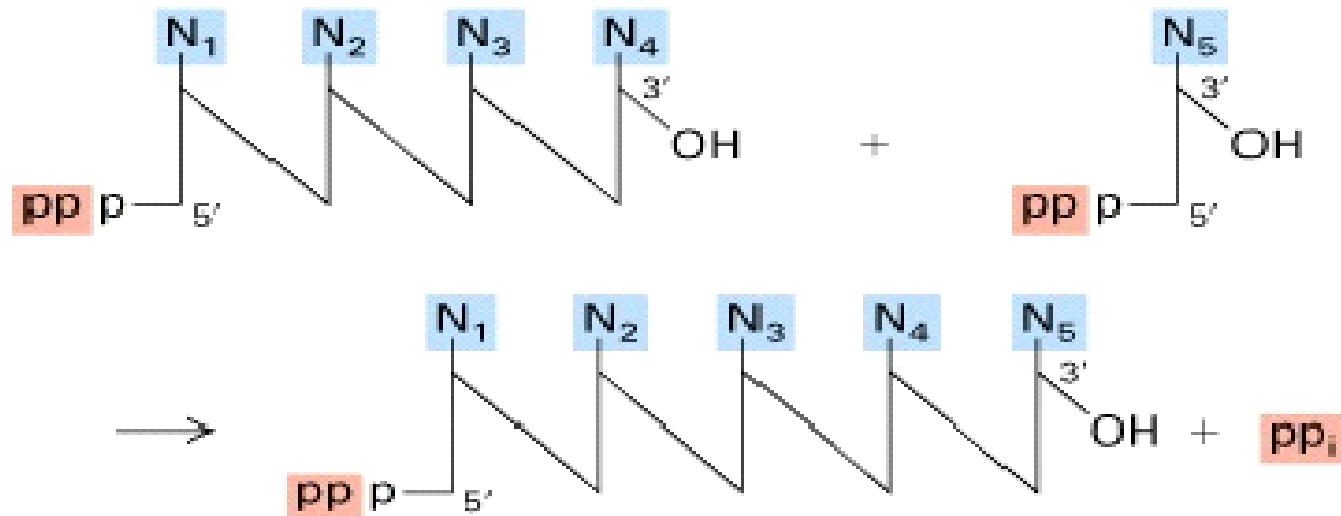
Replikasyon Başlangıç Noktaları

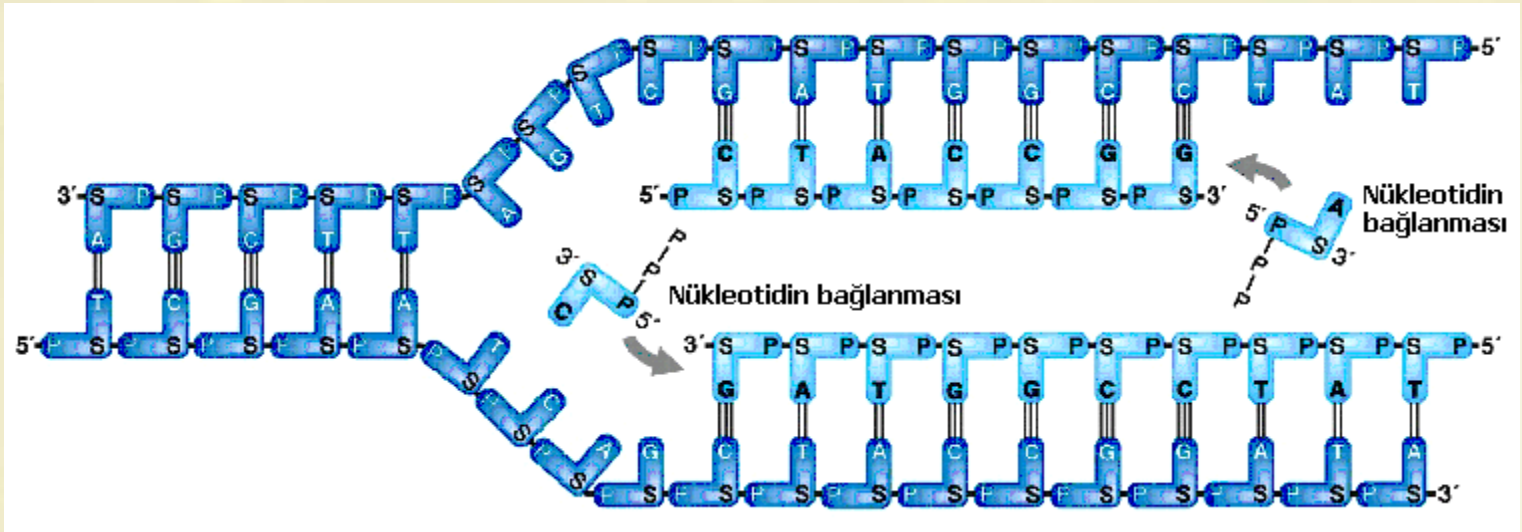


Drosophila'nın polytene kromozomunda meydana gelen replikasyon modeli

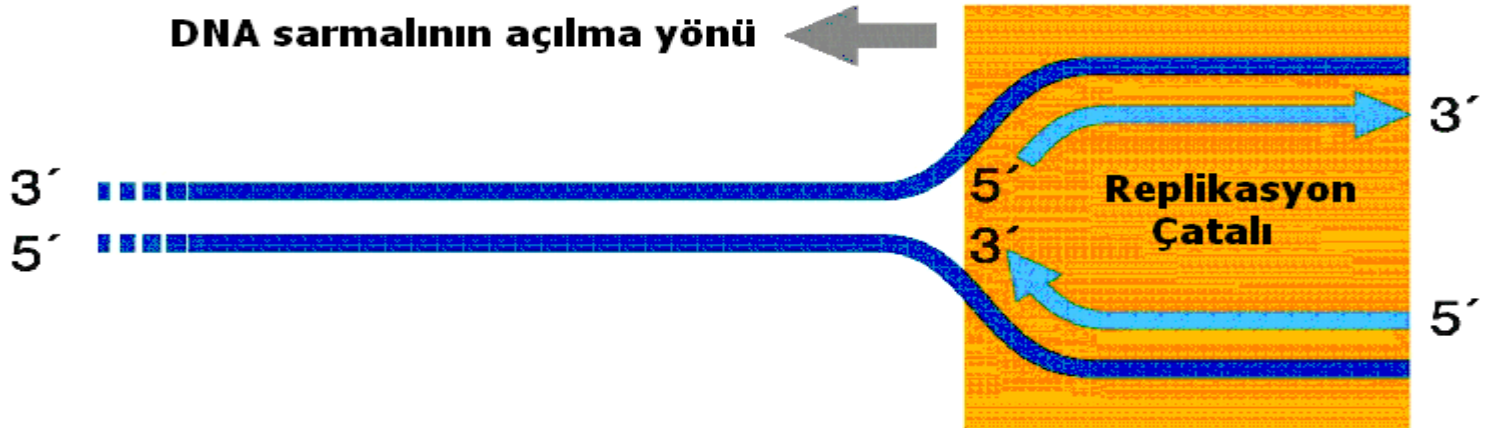


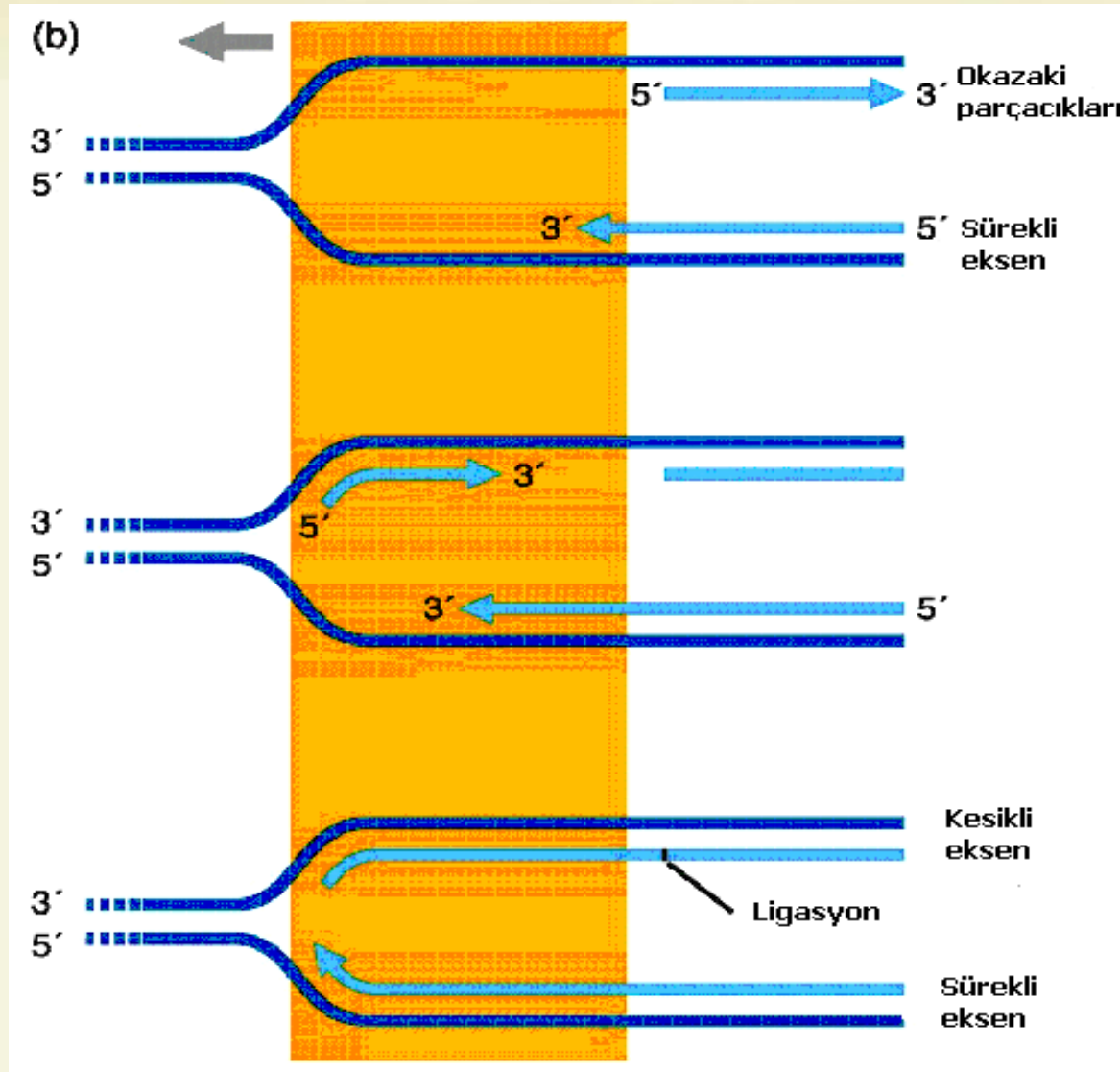
Nükleotitlerin dipeptid bağlarıyla birbirine bağlanması

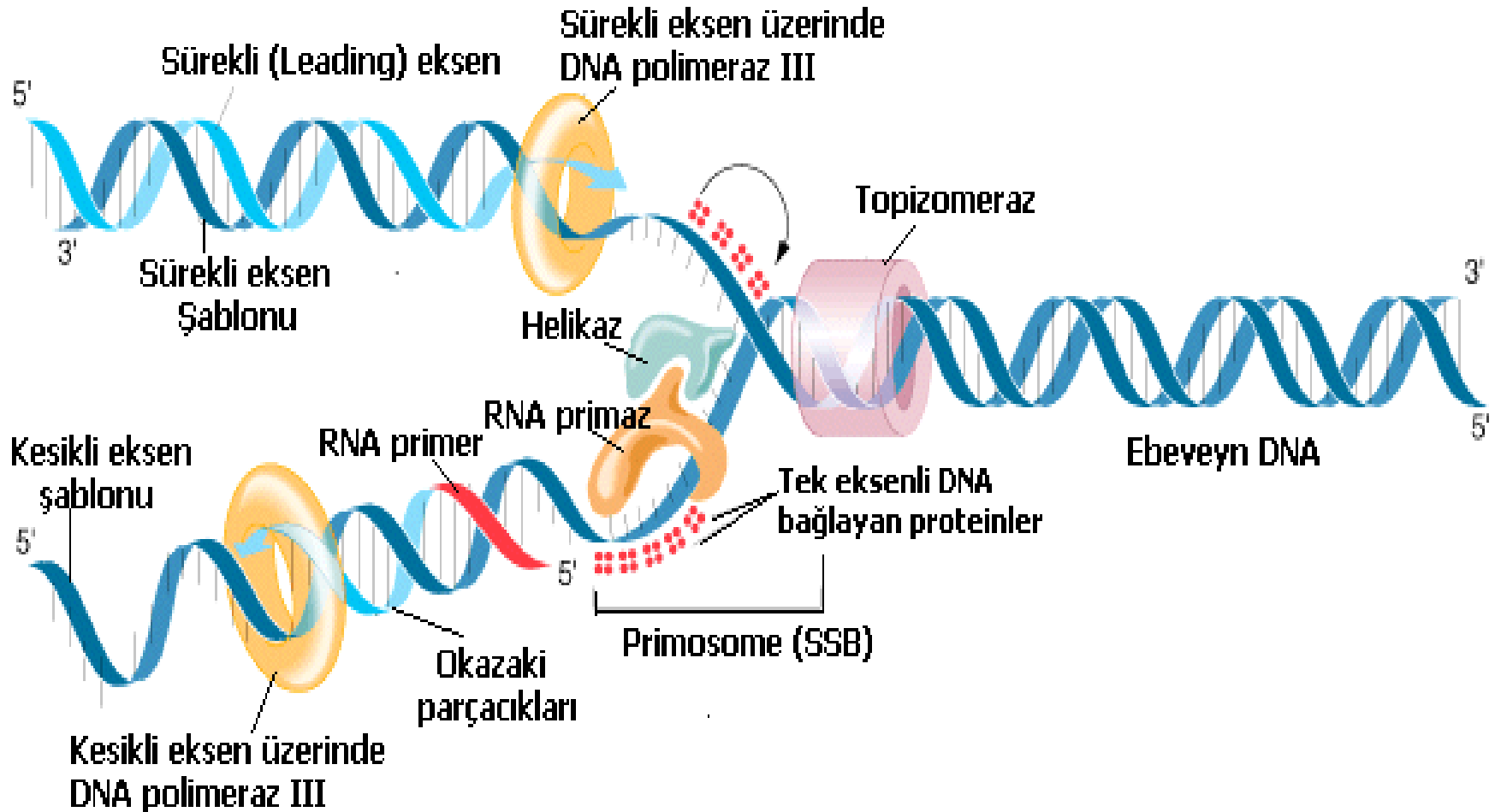


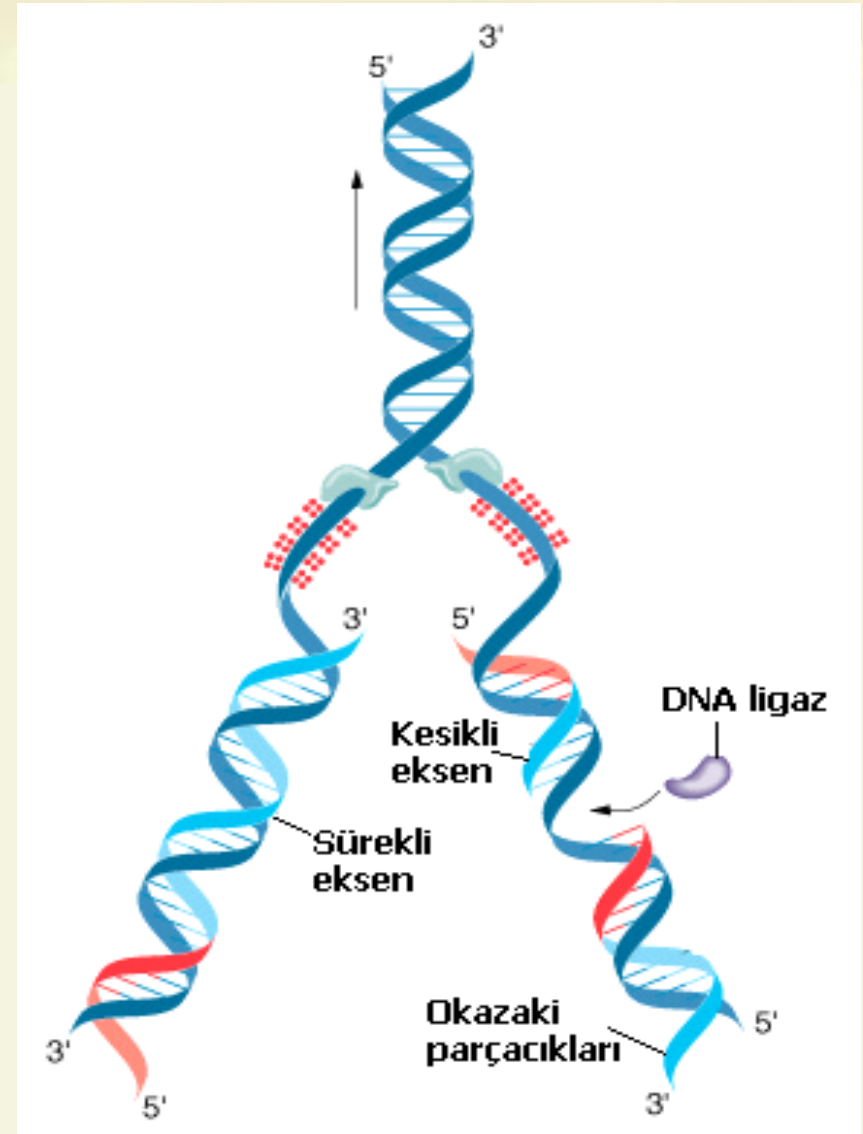
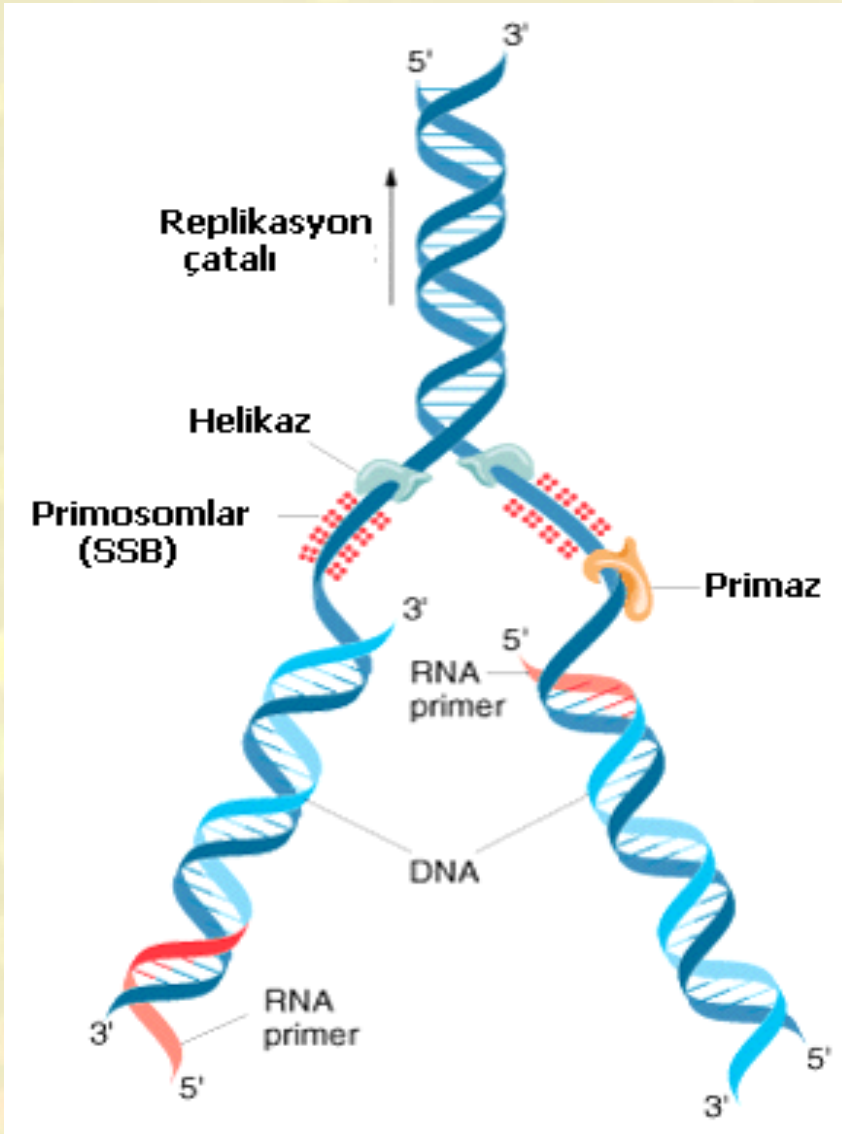


(a)

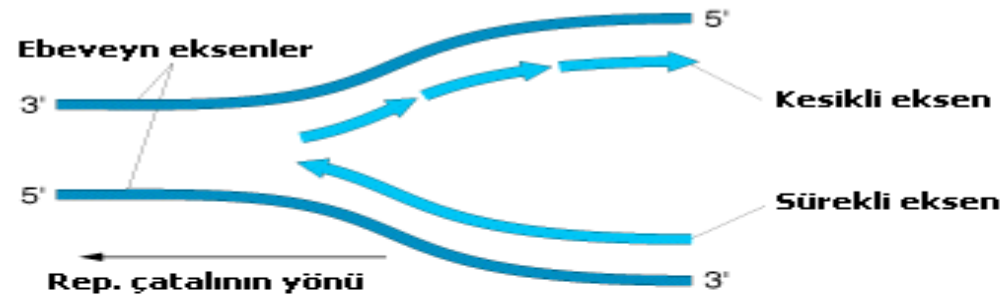






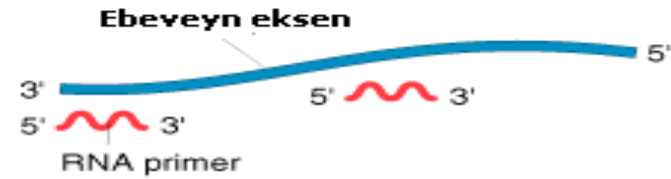


GENETİK DNA Molekülünün Replikasyonu



Kesikli eksenin sentezi

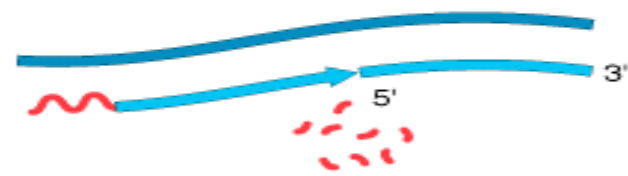
(a) RNA polimeraz enzimi DNA şablonuna göre RNA primeri sentezler



(b) DNA polimeraz enzimi RNA primerlerini kullanarak yeni DNA mol. uzatır



(c) DNA polimeraz ayrılır ve iki DNA parçacığı arasında bir boşluk oluşur



(d) DNA ligaz bağlanır ve DNA parçacıklarını birleştirir



Form I

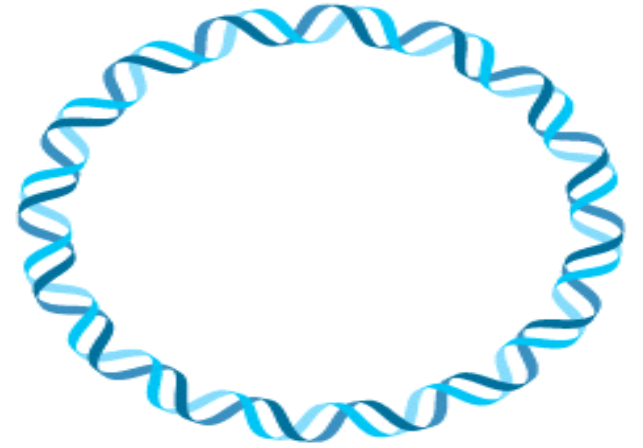


Form II





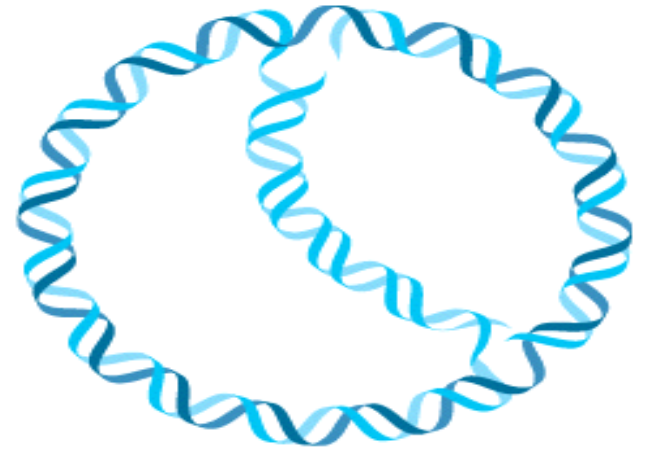
Autoradiograph



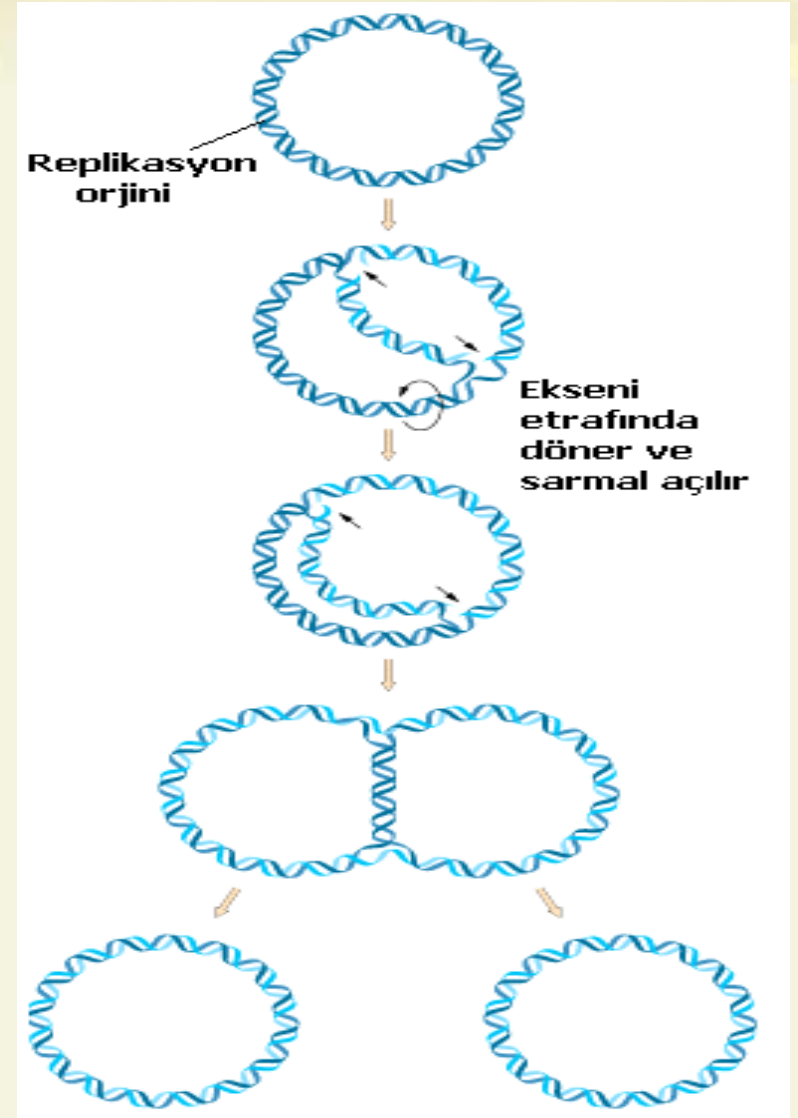
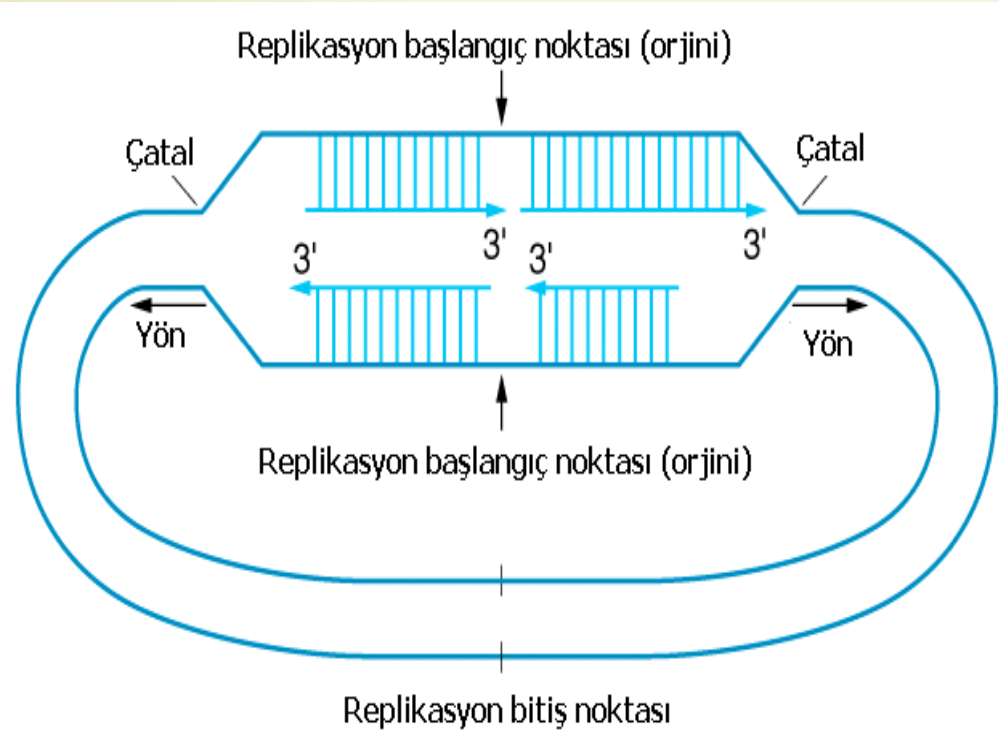
Şematik gösterim

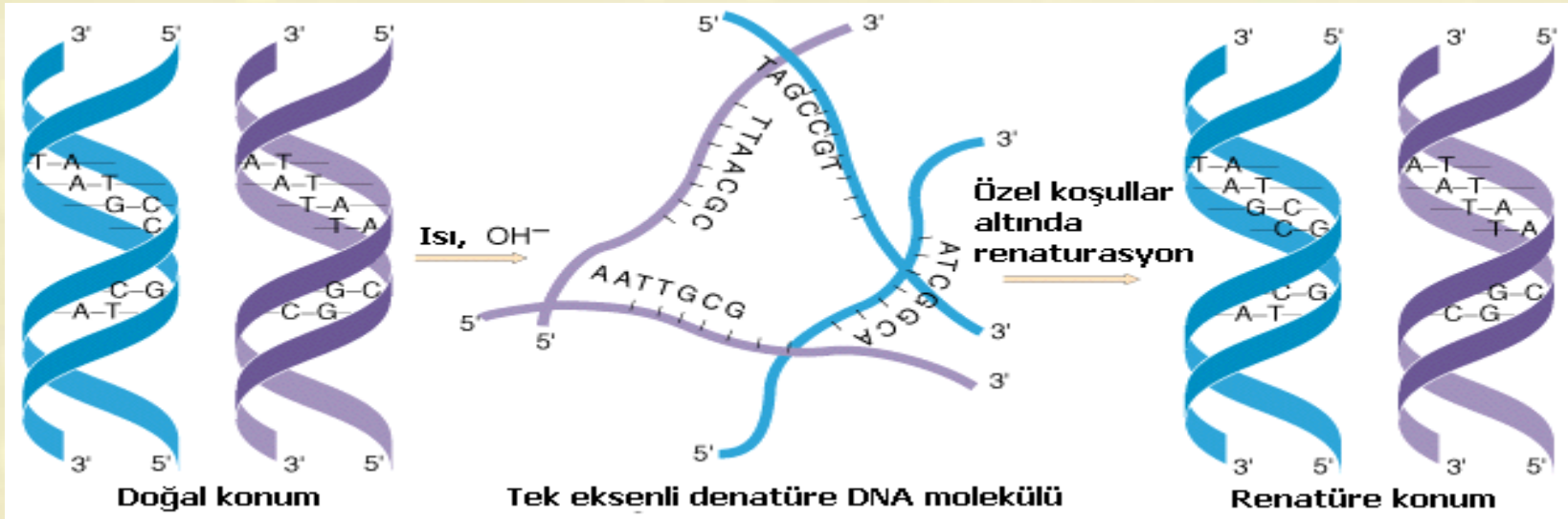


Autoradiograph



Şematik gösterim





B Ö L Ü M O N B İ R

GENETİK ŞİFRE VE RNA MOLEKÜLÜNÜN TRANSKRİPSİYONU

Genlerin fenotip üzerindeki etkileri Mendel'in çalışmalarının fark edildiği 1900 yılından beri merak konusu olmuştur. 1902 yılında İngiliz Tıp doktoru A. Garrod, insanlarda *alkaptonuria* denilen bir hastalığı çalışırken, genlerin hücredeki biyokimya reaksiyonlarını kontrol ettiği fikrini ortaya attı. Garrod, *alkaptonuria* hastalığının, homogentisik asit denilen bir maddenin bir sonraki ara madde olan maleyl aseto asetik aside dönüşmediği için yüksek miktarlarda birikmesinden meydana geldiğini ve idrarla birlikte atıldığını buldu. Yani dönüşüm işlemi hastalarda çalışmıyordu. Dolayısıyla, sonradan gelişen bir tabir olarak, "doğuştan hatalı" bir durum söz konusuydu. Sonuç olarak bugün biliyoruz ki, hücredeki kimyevi reaksiyonlar zinciri, bir seri genin interaktif etkileri tarafından kontrol edilmektedir (Düzgüneş ve Ekingen 1983).

Genetik materyal olarak DNA'nın kendini kopya etme – replikasyon - özelliğine sahip olması gerektiğinden ve bu işlemin nasıl cereyan ettiğinden geçen bölümde bahsetmiştik. Bu bölümde de genlerin bu kontrol işlemini nasıl yaptığını; demeli, DNA'nın taşıdığı genetik bilginin fenotipe doğru nasıl deşifre edildiğini ele alacağız.

DNA'nın taşıdığı genetik bilgiye genetik şifre diyoruz. Bu şifre, genlerdeki bilginin fenotip olarak ifade edilmesi için deşifre olur. Genetik şifrenin fenotip olarak ifade edilmesi, proteine dönüştürülmesi demektir. Bazı genlerdeki, demeli DNA'nın bazı segmentlerindeki genetik bilgi, protein değil de çeşitli RNA'ların sentezlenmesi için deşifre edilir. Genetik şifrenin okunup deşifre edilip sonra da protein veya RNA olarak ifade edilmesi, birçok karmaşık işlemin bir sonucudur. Hangi genin ne zaman ve hangi miktarda fenotip olarak ifade edileceğini belirleyen bilgiler de bazı genlerde şifrelenmiştir.

Genlerin sayısı ile hücre içinde aktif olarak çalışan protein sayısı arasında eşitlik yoktur. Meselâ insanda fonksiyonu bilinen 32000 kadar gen vardır. Bunların kodladığı protein sayısı ise 100,000'den fazladır. Bunun sebebi, bir gen içinde **ekson** (eylemi görülen bölge anlamında) ve **intron** (ayırıcı bölge anlamında) bölgelerinin olmasıdır. Biraz sonra göreceğimiz gibi, DNA'daki genetik bilgiyi çekirdek dışına taşıyacak olan RNA molekülü (messenger RNA, mRNA olarak gösterilir) sentezlenirken gendeki ekson ve intron bölgeleri ayırt edilmeksizin mRNA'ya kopyalanır. Sonra intron bölgeleri kesilerek mRNA olgun hale gelir. Aynı genin kesilen bölgeleri, demeli intronları farklı yer ve zamanlarda farklı olabilmektedir. İşte bu yüzden de bir genden birden fazla protein sentezi mümkün olmaktadır. (Griffith ve ark 2008)

Bu bölümde genetik bilginin proteine deşifre olma sürecini ele alacağız. Bu süreç aslında iki safhadır: transkripsiyon ve translasyon. **Transkripsiyon, bilginin, DNA'nın bir kalıp olarak kullanılmak suretiyle, RNA eksenine kopyalanmasıdır (transkribe edilmesidir).** Prokaryotlarda RNA'daki bilgi nerdeyse derhal, **translasyon denilen sonraki süreçle, bir aminoasit zincirine (polipeptide) dönüştürülür.** Ökaryotlarda ise, transkripsiyon ve translasyon mekân olarak ayrılmıştır: transkripsiyon çekirdekte ve translasyon sitoplazmada

cereyan eder. Ancak, RNA'lar sitoplazmaya taşınmadan önce, intronların atılmasını, özel bir 5' başlığının ve adenin nükleotidlerinden oluşan 3' kuyruğunun eklenmesini içeren şümüllü bir işlenmeye tabi tutulur. Tam olarak işlenmiş RNA, **messenger RNA (mRNA)** olarak isimlendirilir. Bu iki safhayı ele almadan önce genetik şifre ile ilgili bilgi verilmesi daha yararlı görülmüştür.

XI.1- Genetik Şifre

Genetik şifre birimi, **kodon** denilen 3 nükleotid dizisidir. Bu diziler, RNA'daki nükleotidlerin dizilişi ile ifade edilir. 20 aminoasidin 18'i, birden fazla kodon tarafından kodlanır. Sadece methionin (AUG) ve tryptophan (UGG) birer kodon tarafından kodlanır. Methionin birçok polipeptidin başlangıç aminoasididir, dolayısıyla AUG başlangıç kodonudur. UAA, UAG ve UGA ise stop kodonlarıdır.

Genetik şifre biriminin üç nükleotidlik kodonlar olduğu 1961'de Crick, Brenner ve arkadaşlarının *E. Coli*'nin rII fajı mutantlarındaki çalışmalarıyla anlaşılmıştır (Griffith ve ark. 2000). Özet olarak, rII fajı, bir çerçeve mutasyonu ile bir fonksiyon kaybı yaşamakta, ancak daha sonra genin başka bir bölgesinde ikinci bir mutasyonla o kayıp ortadan kalkmakta, böylece faj eski fonksiyonuna kavuşmaktadır. Çerçeve mutasyonlardan ileride bahsedilecektir; ancak şimdilik, tek veya ardıl birkaç baz çiftinin eksilmesi veya eklenmesi diye tanımlayabiliriz. Bu şekilde yabancı formun fonksiyonunu yeniden kazandıran bu ikinci mutasyonlara **susturucu mutasyonlar** denilmektedir. Crick ve arkadaşları, susturucu mutasyonlarla genetik şifrenin ardıl üç nükleotidten oluşan ve kodon adı verilen birimlerden oluştuğunu buldu.

DNA'dan kopyalanan mRNA, genetik şifreyi protein sentezlenecek yere taşır. Genetik şifre, mRNA'daki ardıl üç nükleotidlik kodonların her birinin bir aminoasidi belirlediği bir sistemdir. Hangi kodonun hangi aminoaside karşılık geldiği Tablo: XI.1'de gösterilmiştir.

Bu tablodan hemen görülen bazı özellikleri şöylece sıralayabiliriz:

- Şifre **özüdür**; yani her bir kodon sadece bir aminoasidi kodlar.
- Bununla birlikte şifre **dejenere**; yani aminoasitlerin çoğu birden fazla kodon tarafından kodlanmaktadır. Sadece methionin (AUG) ve triptofan (UGG) birer kodon tarafından kodlanmakta, diğerleri en az iki kodon tarafından kodlanmaktadır. Aynı aminoasidi belirleyen kodonların genellikle ilk iki nükleotidi aynı olup üçüncü nükleotidi değişmektedir. Translasyon bahsinde bununla ilişkili olarak Crick'in **wobble** (teredüt, oynaklık) kuralından bahsedilecektir.
- Şifrede bir adet **başla kodonu (methionin kodlayan AUG)**, üç adet de **stop kodonu (UAA, UAG, UGA)** vardır.

Tabloda görülen bu özellikler dışında şifrenin genel özelliklerini sıralamayı şöyle sürdürebiliriz:

- Şifre **sürekli**; çalışmaya başlayınca, başla kodonundan stop kodonuna kadar aradaki bütün kodonlar duraksama olmaksızın aminoasit karşılıklarına çevrilir.

- Şifrede **çakışma olmaz**. Bir ribonükleotid bir kodonun üyesidir. Aynı anda birkaç kodonun üyesi olamaz.
- Genetik Şifre, **evrenseldir**; virüslerde, prokaryotlarda ve ökaryotlarda Tablo: XI.1’de verilen şifre geçerlidir.

Tablo: XI.1- Hangi kodonun hangi aminoasidi kodladığını gösteren Genetik Şifre (Griffith ve ark. 2000, sh. 318, Şekil: 10-27’den uyarlanmıştır.)

Kodonun ikinci nükleotidi

		U	C	A	G		
Kodonun ilk nükleotidi	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp	U C A G	Kodonun üçüncü nükleotidi
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G	
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G	

XI.2- Transkripsiyon

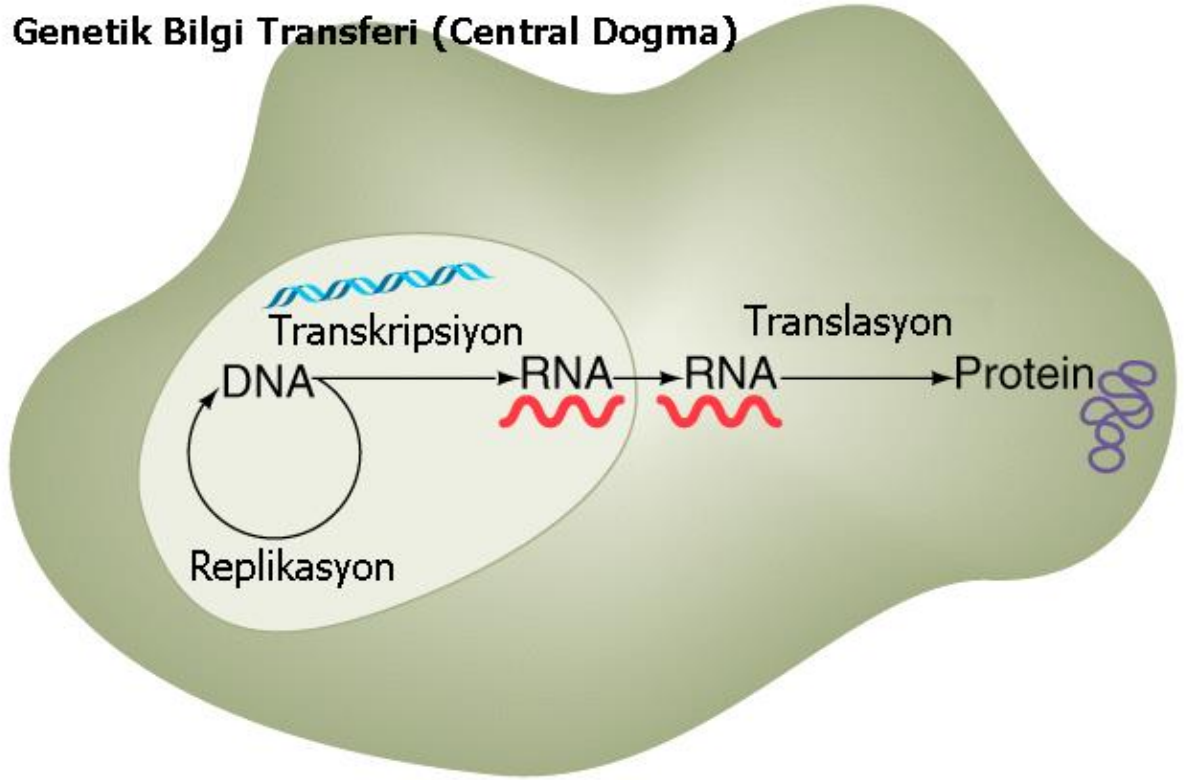
Transkripsiyon, genden gen ürünlerine bilgi transferinin ilk adımıdır. Her organizmanın genomundaki DNA dizisinde, organizmanın yapabileceği gen ürünlerinin her birini belirleyen bilgi kodlanmıştır. Bu DNA dizileri ürünlerin ne zaman, nerede ve ne kadar yapılacağını kodlayan bilgileri de ihtiva eder. Ancak bu bilgi DNA dizisinde saklı statik bir bilgidir. Bu bilgiyi kullanılır hale getirmek için, yine DNA dizisini rehber bir kalıp olarak kullanıp ilgili genin bir kopyası olan ara bir molekül sentezlenmelidir. Yine DNA dizisini rehber kalıp olarak kullanan replikasyon mekanizmasından farklı olarak, bu ara molekül RNA’dır ve DNA’dan bunun sentezlenme sürecine *transkripsiyon* denilir. Demek oluyor ki, DNA’daki genetik bilginin transferi iki yönde olmaktadır: Birincisi DNA’dan DNA kopyalanması, buna replikasyon denir. İkincisi de DNA’dan gen ürününe doğru olan bilgi transferi, bunun da ilk adımı transkripsiyondur. Bu genetik bilginin bu şekilde iki yönlü transferine **merkezi dogma (central dogma)** denilmektedir (Şekil: XI.1).

Ökaryotik bir hücrede, DNA çekirdekte bulunur, hâlbuki protein sitoplazmada sentezlenir. Bir aracı gereklidir. Bu aracının RNA olduğu 1957'de Volkin ve Astrachan tarafından *E. Coli*'de T2 fajıyla yapılan denemelerle ortaya kondu (Griffith ve ark. 2000).

Benzer bir deneme ökaryotik hücrelerle de yapılabilir. Hücreler önce radyoaktif urasil ile işaretlenir ve kısa bir süre sonra, etiketsiz urasil bulunan bir ortama transfer edilir.

İşaretlemeden sonra alınan örneklerde etiketin çoğu çekirdek içindedir. Etiketsiz urasil bulunan ortama transferden bir süre sonra alınan örneklerde ise etiketli RNA sitoplazmada bulunur. Aşikâr olarak, ökaryotlarda RNA çekirdekte sentezlenir ve sonra proteinlerin sentezlendiği sitoplazmaya taşınır. Buna göre de, RNA, DNA'daki bilginin proteine dönüşümünü sağlayan aracı bir moleküldür.

Genetik Bilgi Transferi (Central Dogma)

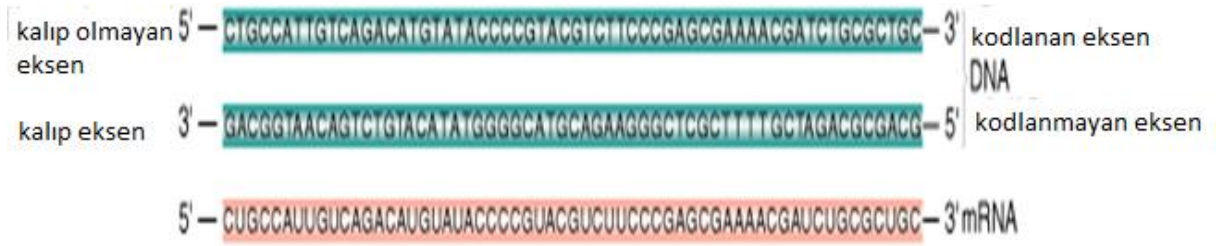


Şekil: XI.1- Genetiğin Merkezi Dogması: Genetik Bilgi Transferinde iki istikamet. (Griffith ve ark. 2000, sh. 301, Şekil:10-2'de uyarlanmıştır.)

DNA'nın nükleotid dizisini RNA'ya kopyalama işlemi, yazılı kelimeleri kopya etme işlemi hatırlattığı için bu RNA sentezlenme işlemine transkripsiyon denilmektedir. Sentezlenen RNA'ya da tabiatıyla, transkript denir.

Transkripsiyon, bazların tamamlayıcı eşleşmesine dayanmaktadır. Meselâ kromozom üzerinde bir gen uzunluğundaki bir segmentte önce DNA ikili sarmalının iki ekseni birbirinden ayrılır ve eksenlerden birisi RNA sentezi için kalıp eksen olarak davranır. Transkripsiyonun bir

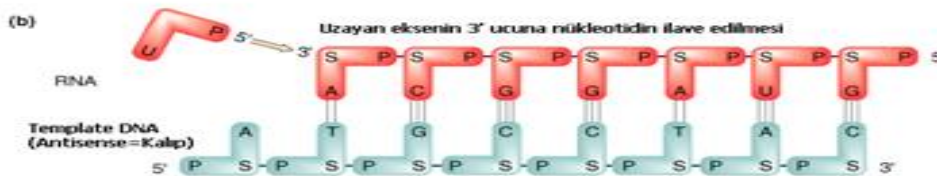
özelliği, asimetrik olmasıdır, yani eksenlerden birisi kopyalanır. Kromozom genelinde her iki eksen de kalıp olabilir, *fakat herhangi bir gen için sadece bir eksen kullanılır ve daima o gen için o eksen kalıp eksendir*. Şekil: XI.2’de görüldüğü gibi, kalıp eksenin okunmasıyla meydana gelen RNA aslında diğer eksenin kopyası olmaktadır, onun için bu kalıp olmayan eksene **kodlanan (sense) eksen** denilir. RNA’daki baz dizisiyle bu kodlanan eksenindeki baz dizisi, DNA’da T’lerin RNA’da U’ya değişmiş olması dışında aynıdır. Onun için bazı kaynaklarda DNA’daki baz dizilişiyile aminoasit karşılıkları verilirken, mRNA yerine bu kodlanan eksenindeki dizi verilir.



Şekil: XI.2- Şematik olarak Kalıp eksen, kodlanan (sense) eksen ve mRNA (Griffith ve ark. 2000, sh. 303, Şekil:10-5'ten uyarlanmıştır).

Hücrede bir şekilde mevcut ribonükleotidler bu kalıp eksenindeki kendisine tamamlayıcı bazlarla eşleşir; daima A ribonükleotidi DNA’daki T ile, G C ile, U A ile ve C ise G ile eşleşir. Her bir ribobükleotid, RNA polimeraz enzimi sayesinde, tamamlayıcı DNA bazının zıttı yönde yerleşir. Bu enzim DNA’ya eklenir ve sürekli büyüyen bir RNA molekülü yapmak üzere, sıradaki ribonükleotidin ribozunun 5’ karbonundan, yeni sentezlenen RNA eksenine kendinden önce bağlanmış olan ribonükleotidin ribozunun 3’ karbonuna bağlar. Kalıp eksen 3’ ucundan 5’ ucuna doğru okunurken yeni sentezlenen RNA da 5’ ucundan 3’ ucuna doğru sentezlenir (Şekil: XI.3).

Görüldüğü gibi burada da DNA ve RNA’nın faaliyetinin temeli olan iki fonksiyon bir arada görülmektedir: tamamlayıcı bazların eşleşmesi ve nükleik aside bir protein bağlanması (burada RNA polimerazın bağlanması).

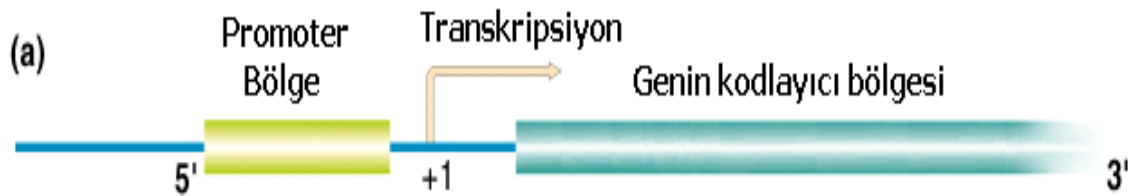


Şekil: XI.3- RNA’nın Sentezlenmesi. Uzayan eksenin 3’ ucuna yeni bağlanan nükleotid 5’ ucundan bağlanıyor (Griffith ve ark. 2000, sh 303, Şekil: 10-6(b)’den uyarlanmıştır).

RNA polimeraz gen boyunca ilerlerken DNA ikili sarmalı da önü sıra açar ve transkribe ettikten sonra hemen geri sarar. RNA molekülü ileri doğru uzarken 5' ucu kalıptan ayrılır ve transkripsiyon balonu RNA polimerazın ardından kapanır. DNA molekülü üzerinde aynı anda birçok yerde transkripsiyon olduğu gözlenmiştir. Nitekim elektron mikroskopunda tek bir DNA molekülünü terk eden birçok RNA eksenini görülebilmektedir (Griffith ve ark 2008).

Transkripsiyon ne zaman ve nereden başlamakta nereye kadar devam edip sonlanmaktadır? Bu soruların cevabını vermek üzere yapılan araştırmalar, herhangi bir yerden, herhangi bir zaman gibi bir belirsizliği ya da tesadüfiliği ortaya koymamış, tersine transkripsiyonun belirli bir yerden başlayan ve belirli bir yerde sonlanan muntazam bir eylem olduğunu göstermiştir. Transkripsiyon, başlama, uzama ve sonlanma şeklinde üç aşama olarak ele alınabilir. Transkripsiyonun bu üç aşama halinde cereyan etmesi genel olarak prokaryotlarla ökaryotlarda aynıdır, az sayıda ama önemli farklar ise yeri geldikçe anlatılacaktır.

RNA polimeraz için başlangıç noktası promotör denilen ve kopyalanacak bölgenin 5' başlangıcına yakın olan özgün bir DNA dizisidir. Bu yüzden promotör, 5' regülatör bölge olarak da isimlendirilmektedir (Şekil: XI.4). Kopyalanan ilk baz daima aynı yerdedir ve bu yere *başlangıç sitesi* denir. Transkripsiyon Promotör, başlangıç sitesinin yukarı tarafındadır; yani transkripsiyon istikametinde değildir. Aşağı taraf ise, başlangıç sitesinden transkripsiyon istikametinde daha sonraki bir yeri ifade eder. Teamül olarak kopyalanacak ilk baz +1 olarak işaretlenir; bu başlangıç sitesinin yukarı tarafındaki bazlar (-) işaretlerle, aşağı tarafındaki bazlar ise (+) işaretlerle gösterilir (Griffith ve ark. 2008).



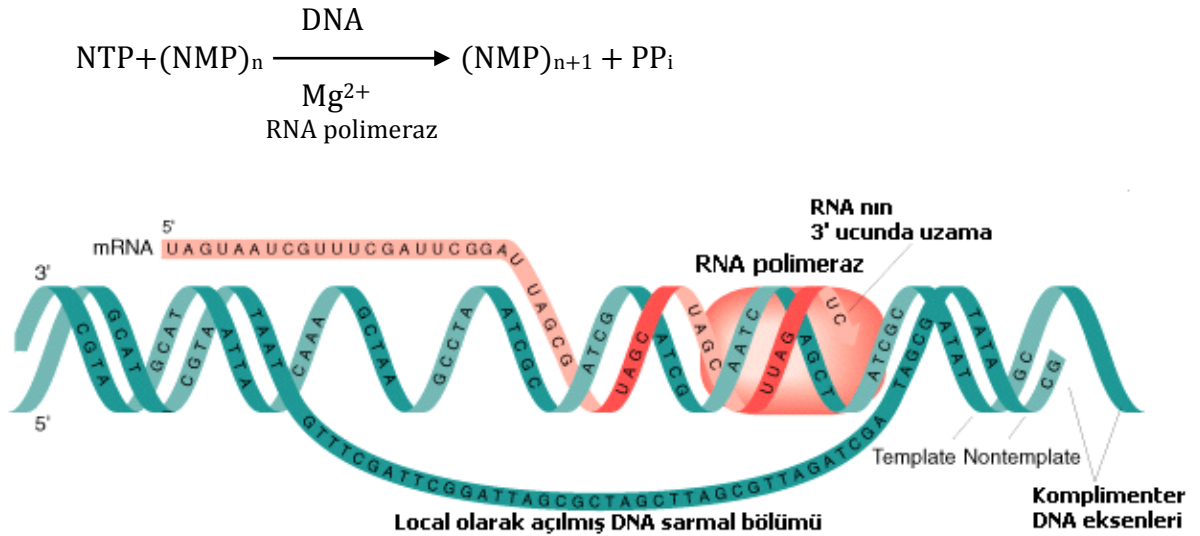
Şekil: XI.4- Transkripsiyonun Başlama Bölgesi

(Griffith ve ark. 2000, sh. 304, Şekil: 10-8(a)'dan uyarlanmıştır).

RNA polimeraz, promotör bölgeye -10 -35 bölgesinden bağlanır. RNA polimeraz bir haloenzimdir, yani bir enzim topluluğudur. Esas olarak kor enzim beş alt ünitelerden meydana gelmiştir: iki adet α , bir β , bir β' ve bir ω alt ünitesi. Bu kor enzime ayrıca sigma faktörü denilen σ alt ünitesi transkripsiyonun başlama anında geçici olarak bağlanır. *E.coli*'de çeşitli genlerde yapılan çalışmalar bu -10 ve -35 bölgelerindeki dizilerin benzer olduğunu göstermiştir. Fakat çeşitli organizmalarda çeşitli genler için bu bölgelerin tıpatıp özdeş olması gerekmez. *E.coli* için araştırmalar bu bölgede çalışılan genler için genellikle benzer bir diziye ulaşmıştır. Bu benzer dizi, *E.coli* genleri için, küçük farklarla -10 bölgesinde TATAAT ve -35'de TTGACAT şeklindedir. Bu dizilere İngilizcede consensus diziler denir.

RNA polimeraza eklenmiş olan sigma faktörü DNA'ya bu -10 ve -35 bölgesinden bağlanır. σ alt ünitesi, DNA eksenlerini -10 bölgesi civarında birbirinden ayırmada da bir role sahiptir. Kor enzim de σ alt ünitesi ile birlikte DNA'ya bağlandıktan sonra transkripsiyon başlar ve sigma faktörü kompleksin geri kalanını terk eder. Genin protein kodlayan kısmı, genetik şifre bahsinde gördüğümüz gibi, ATG kodonuyla başlar. Fakat RNA polimeraz transkripsiyona genellikle bu kodonun yukarı tarafından başlar. Yukarı tarafta sentezlenen bu ATG'ye kadar olan ara bölgeye 5' tercüme edilmeyen bölge (5' UTR: 5' untranslated region) denir. E.coli birkaç farklı σ alt ünitesine sahiptir, bunların çoğu σ^{70} alt ünitesidir. Diğer σ alt üniteleri başka promotor dizilerini tanır. Böylece aynı kor enzim farklı σ alt üniteleri ile birleşerek farklı gen setlerini kopyalayabilir.

Transkripsiyon başladıktan sonra ikinci aşama transkripsiyonun devam etmesi, transkript denilen yeni sentezlenen RNA'nın uzamasıdır. RNA polimeraz DNA boyunca ilerlerken bir taraftan önündeki (aşağı taraftaki) DNA'nın iki eksenini açar; bir taraftan da transkripsiyonun tamamlandığı yukarı tarafta iki eksenini yeniden sarmal yapar. Bu şekilde bir ucundan açılmış, bir ucundan tekrar sarmal olmuş bir transkripsiyon balonu içinde kalıp eksen serbest kalmış olur. Balon, RNA zinciri sentezlenmeye devam ederken, aşağı bölgeye doğru RNA polimeraz ile birlikte hareket eder. Balon içinde RNA polimeraz, ortamdaki serbest ribonükleotid trifosfatın DNA kalıp ekseninde eş uyumu varsa, sentezlenen RNA zincirindeki son ribonükleotidin 3' ucuna bağlanmasını sağlar. Bir nükleotid ilavesi için gerekli enerji, yüksek enerjili trifosfatın ayrışarak inorganik difosfatın serbest kalmasından elde edilir (Griffith ve ark. 2000):



Şekil: XI.5- Transkripsiyon Balonunda RNA Polimerazın Faaliyeti
(Griffith ve ark. 2000, sh. 306, Şekil: 10-11'den uyarlanmıştır).

Şekil: XI.5'te RNA kopyalanmasının balon içinde devam etmesi şematik olarak gösterilmiştir. Balon içinde RNA zincirine eklenmiş olan son 8–10 nükleotid, kalıp eksenle baz

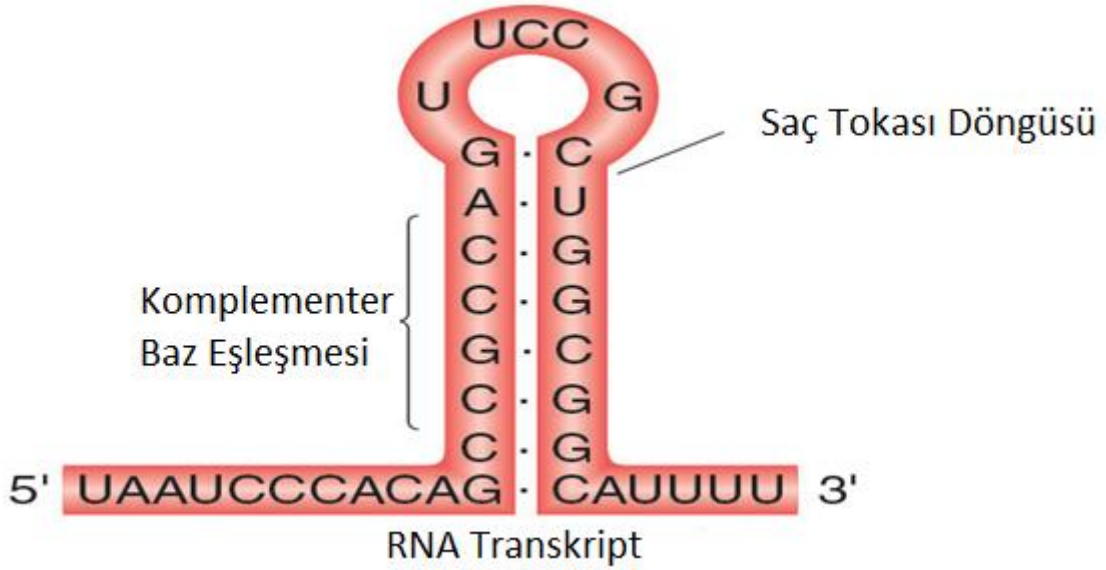
eşleşmesi yapar, yani bir DNA-RNA melezi oluşur. RNA zinciri, 3' ucundan uzamaya devam ederken, 5' ucu polimerazdan ayrılır ve balondan dışarı çıkar.

Transkripsiyonda son aşama, transkripsiyonun bitme aşamasıdır. Bir genin transkripsiyonu, başlangıçtaki gibi, sonda da proteine çevrilmeyen bir bölgeyle devam eder; bu bölgeye de 3' tercüme edilmeyen bölge (3' UTR: 3' untranslated region) denir. Transkripsiyonun sona ermesi için, RNA polimeraz, sonlandırma sinyali olarak davranan hususi nükleotid dizilerini tanımalıdır. Sinyal nükleotidlerle karşılaşınca, RNA Polimeraz RNA kalıptan ve transkripsiyon balonundan ayrılmaya başlar.

E.coli'de ve diğer birçok bakteride sonlandırma için bir esas mekanizma, bir de rho mekanizması vardır (Griffith ve ark 2008).

Esas mekanizmada, 40 kadar baz çifti ihtiva eden GC bakımından zengin bir bölge vardır. Bu bölgenin hemen peşinde altı veya daha fazla A'dan oluşan bir dizi gelir. Kalıptaki G ve C, RNA'da sırayla C ve G vereceği için RNA da bu bölgede GC zengindir. RNA'nın bu bölgesindeki G ve C bazları birbiriyle eşleşerek saç tokası şeklini alır (Şekil: XI.6). CG bazları arasında eşleşmede üç hidrojen bağı olduğu için iki eksenli DNA sarmalı bu baz çiftlerinin zengin olduğu bölgelerde daha güçlüdür; eksenlerin birbirinden ayrılması daha zordur. Saç tokası döngüsü, DNA kalıp eksenindeki A tekrarlarından oluşan diziyeye uygun olarak sekiz kadar U bazıyla devam eder. Normalde RNA polimeraz, transkripsiyon balonundaki kısa DNA-RNA hibriti zayıfsa, senteze ara verir ve bölgeyi stabilize etmek için geri döner. Dolayısıyla saç döngüsünden sonraki bu A-U baz çifti tekrarı iki hidrojen bağından dolayı zayıftır ve enzim burada faaliyetine ara verir ve geri dönmek ister ancak saç tokası döngüsü bir bariyer oluşturduğu için geri dönüş durur ve RNA enzimden, enzim de DNA kalıbından ayrılır.

İkinci mekanizmada, Rho faktörü denilen ve RNA polimeraz için, sonlandırma sinyali bölgelerini tanıyan bir proteine ihtiyaç vardır. Rho, altı alt üniteden oluşan bir heksamerdır. Kalıp ekseninde sonlandırma sinyali olarak davranan nükleotid dizisinde, C ve G zengini bölge de ondan sonraki A tekrar dizisi de yoktur. Buna karşılık C bakımından zengin G bakımından fakir 40-60 nükleotidlik bir dizi vardır ve bu dizinin yukarı tarafında *rut* denilen bir segment vardır. Rho proteini, yeni oluşmuş RNA zincirine bu rut bölgesinden bağlanır. Bu rho bağlanan siteler, enzimin ara vermeye meylettiği bölgenin hemen yukarı tarafına yerleşmiştir. Bu bölgeye bağlanan rho, RNA'nın RNA polimerazdan ayrılmasını kolaylaştırır.



Şekil: XI.6- Transkripsiyonun sonunda yeni sentezlenen RNA'da oluşan CG zengini bölge. C ve G'lerin eşleşmesiyle saç tokası şekli ortaya çıkıyor (Griffith ve ark. 2000, sh. 306, Şekil: 10-12'den uyarlanmıştır).

XI.3- Ökaryotlarda Transkripsiyon

Ökaryotlarda transkripsiyon, prokaryotlardakine benzemekle birlikte biraz daha karmaşıktır. İkisi arasındaki temel farklar Tablo: XI.2'de gösterilmiştir. Bu karmaşıklığın bir sebebi kopya edilmesi gereken DNA miktarının daha fazla ve kodlanmayan DNA miktarının da prokaryotlardakinden çok fazla olmasıdır.

İkinci sebep ökaryotlarda DNA'nın çekirdekte, genetik şifrenin kullanılacağı protein sentezinin ise sitoplazmada olmasıdır. Dolayısıyla prokaryotlarda RNA'ya aktarılan bilgi hemen anında uygun aminoasit dizisine dönüşürken ökaryotlarda RNA'ya bilgi aktarma işi çekirdekte, bu bilginin aminoasit dizisine dönüştürülme işi ise sitoplazmada olmaktadır. Yani prokaryotlarda transkripsiyon ve translasyon aynı ortamda, ökaryotlarda farkı ortamlarda cereyan etmektedir. RNA çekirdeği terk etmeden önce bazı işlemlere tabi tutulur. Bu işlemler topluca RNA işleme olarak isimlendirilir. RNA'yı işlemeden önce ve sonra ayırt etmek için, yeni sentezlenen RNA'ya öncül veya birincil (primer) transkript veya pre-mRNA denilir ve mRNA terimi, işlenerek çekirdek dışına ihraç edilebilecek hale getirilmiş transkript için kullanılır. Göreceğimiz gibi, RNA'nın 5' yarısı işleme tabi olurken 3' yarısı hala sentezlenmektedir.

Üçüncü bir fark ise, ökaryotlarda DNA'nın kromatin yapıda organize olmuş olmasıdır. RNA polimeraz enziminin prokaryotlarda çıplak olan DNA'ya erişmesi doğrudan olmaktadır. Ökaryotlarda ise polimeraz kromatin yapıyı geçerek DNA kalıbına erişebilmektedir ki bu da burada ele almayacağımız bir seri ince ve ayrıntılı işlemi gerektirir.

Prokaryotlardaki tek bir RNA polimeraza karşılık, ökaryotlarda transkripsiyon için üç ayrı RNA polimeraz enzimi vardır:

- RNA polimeraz I (RNA pol I), rRNA sentezinde (5S rRNA hariç)
- RNA polimeraz II (RNA pol II) bütün protein kodlayan genleri mRNA'ya kopyalamada ve bazı snRNA sentezinde
- RNA polimeraz III ise tRNA ve diğer bazı snRNA ve 5S rRNA sentezinde rol alır.

Burada mRNA sentezlenmesine yoğunlaştığımız için RNA pol II üzerinde duracağız.

Ökaryotlarda da RNA pol II kendisi promotor bölgeyi tanımaz. Bu enzimin promotora bağlanması için σ alt ünitesi yerine GTF (genel transkripsiyon faktörleri) denilen proteinlerden bazıları görev yaparlar. Bu proteinler promotordaki dizileri ve birbirlerini tanıyarak bağlanırlar. RNA pol II çekirdeğini harekete geçirip transkripsiyonu başlatmak üzere doğru siteye yerleştirmek de bu proteinlerin işidir. Bu transkripsiyon öncesi dönemde görev yapan GTF'ler TFIIA ve TFIIB şeklinde gösterilirler. Bu GTF'ler ve RNA polimeraz II çekirdeği, başlangıç öncesi kompleks (PIC) oluştururlar: Her biri bir multi-protein olan altı adet GTF artı bir düzine veya daha fazla protein alt ünitesinden meydana gelen RNA Polimeraz II çekirdeği. Bu çekirdek alt ünitelerinin bazısının aminoasit dizisi mayadan insana aynıdır.

Promotor ökaryotlarda da başlama sitesinin yukarı tarafına (5' tarafına) yerleşmiştir. Bu promotor bölgede bir TATA kutusu, başlama sitesinden 30 baz çifti yukarıda (-30) yerleşmiştir. Transkripsiyonda ilk etkinlik TBP (TATA-bağlanma proteini)'nin bu TATA kutusuna bağlanmasıdır. TBP, altı GTF'den birisi olan TFIID kompleksinin bir parçasıdır.

TATA kutusuna bağlanan TBP, diğer GTF'leri ve RNA pol II çekirdeğini promotora çeker, böylece başlangıç öncesi kompleksi oluşur. Transkripsiyon başladıktan sonra, RNA pol II çekirdeği, ilkel RNA transkriptinin sentezini devam ettirmek üzere, GTF'lerin çoğundan ayrılır. GTF'lerin bazıları, bir sonraki RNA pol II çekirdeğini çekmek üzere promotorda kalır. Bu şekilde aynı genden farklı RNA pol II enzimleri, birden fazla RNA transkriptini peş peşe sentezleyebilmektedir. RNA pol II çekirdeğinin GTF'lerden ayrılması, β alt ünitesindeki CTD (Carboxyl tail domain: Karboksil kuyruk alanı) denilen bir uzantının fosforilasyonu ile olmaktadır. Özet olarak söyleyecek olursak ökaryotlarda transkripsiyonun başlaması için önce genel transkripsiyon faktörlerinin bazıları tarafından promotor bölge teşhis edilmekte ve bu faktörler çekirdek RNA pol II'yi bölgeye çekerek transkripsiyon başlama sitesine yerleştirmektedir. Sonra da RNA pol II çekirdeği bir şekilde bu faktörlerden ayrılarak transkripsiyona devam etmektedir.

Tablo: XI.2- Prokaryotlarla Ökaryotlar Arasında Transkripsiyon İşlemine İlişkin Temel Farklar (Griffith ve ark. 2000, sh. 330, Tablo: 10-8'den uyarlanmıştır.).

Prokaryot	Ökaryot
DNA paketlenmiş olmadığı için transkripsiyon nispeten daha kolay olur.	DNA kromozomlarda kromatinler halinde paketlenmiş olduğu için DNA transkripsiyon balonunun oluşması ve RNA polimerazın DNA transkripsiyon balonuna ulaşması bir seri işlem gerektirir.
-Tüm süreçler sitoplazmada gerçekleşir.	-Replikasyon ve transkripsiyon çekirdekte, translasyon ise sitoplazmada gerçekleşmektedir.
- Bir mRNA molekülü üzerinde birden fazla gene ait bilgi taşınmaktadır (Polisistronik).	-Her gen için ayrı bir mRNA molekülü oluşturulmaktadır (Monosistronik).
-Prokaryotlarda işlemlerin hepsi aynı alanda gerçekleştiği için transkripsiyon ve translasyon birbirini takip eden olaylar şeklinde değil eş zamanlı olarak (aynı anda) gerçekleşmektedir.	-Ökaryotlarda bu durum mümkün değildir. Çünkü transkripsiyon ve translasyon hücrenin farklı bölgelerinde meydana gelmektedir.
-Prokaryotlar üç farklı tip (mRNA, tRNA, rRNA) oluşturmak için tek bir RNA polimeraz kullanmaktadır.	-Farklı tip RNA'lar için (mRNA, tRNA, rRNA) özelleşmiş RNA polimerazlar vardır. Temel olarak RNA pol I, ribozomal RNA'nın; RNA pol II, mRNA'nın ve RNA pol III ise transfer RNA'nın sentezlenmesinden sorumludur.

Transkripsiyon işlemi başladıktan sonra esas olarak transkripsiyon balonu içinde devam eder. Ancak yeni sentezlenen RNA'nın akıbeti ökaryotlarda prokaryotlardakinden oldukça farklıdır. Prokaryotlarda translasyon yeni oluşan RNA'nın 5' ucundan başlarken 3' ucunda sentez devam etmektedir. Ökaryotlarda ise mRNA, translasyondan önce başka işlemler geçirmelidir: 1- 5' ucuna bir **şapkanın eklenmesi**, 2- **ekleme (splicing)** denilen bir işlemle intronları elimine edilmesi ve 3- 3' ucuna adenin nükleotidlerinden oluşan bir **kuyruk eklenmesi** (Poliadenilasyon işlemiyle bir polyA kuyruğu oluşuyor). Yapılan deneyler bu işlemlerin transkripsiyon esnasında başladığını göstermektedir. Bu sebeple denilebilir ki, yeni oluşan RNA, RNA pol II kompleksinden ayrılırken işlemler de başlar. Öncül mRNA'nın işlenerek olgun bir mRNA haline gelmesinde yukarıda sözü edilen CTD birimi merkezi rol oynamaktadır.

Yeni oluşmuş RNA, RNA polimeraz II'den ilk ayrıldığı zaman, başlık denilen özel bir yapı, CTD ile interaksiyon halinde olan birçok protein tarafından 5' ucuna eklenir. Başlık, transkripte üç fosfat grubu tarafından bağlanmış olan bir 7-metilguanozin tortusundan ibarettir. Başlık iki fonksiyon yapar. Önce, RNA'yı bozulmaktan korur – ökaryotik mRNA'nın translasyondan önce uzun sayılacak bir yolculuk yapacağı düşünülürse bu önemli bir adımdır. İkincisi birazdan göreceğimiz gibi, mRNA'nın translasyonu için gereklidir. RNA'nın sentezi,

3' ucuna yakın AAUAAA veya AUUAA dizisi bir enzim tarafından tanınmaya kadar devam eder ve bu enzim RNA'nın ucunu bu diziden yaklaşık 20 baz aşağı tarafta keser. Bu kesik uca, polyA kuyruğu denilen 150-200 adeninlik bir uzantı eklenir. Bundan dolayı AAUAAA dizisi bir *poliadenilasyon sinyali* olarak bilinir.

Başlık takıldıktan sonra, transkripsiyon devam ederken ekleme (splicing) denilen bir işlemle eksonların arasındaki intronlar kesilip atılarak mRNA'ya polipeptit sentezi için gerekli lineer bir süreklilik kazandırılır. Kesilen intronların sayısı ve büyüklüğü türden türe ve genden gene değişiklik gösterir. Meselâ mayada 6300 genden sadece 200'ünde intronlar vardır. Oysa insan da dâhil memelilerde tipik genlerin intron sayısı farklıdır. Ortalama olarak bir memeli geninde intronlar 2000, eksonlar ise 200 nükleotid büyüklüğündedir. Yani memelilerde DNA'nın büyük bir yüzdesi intron kodlamaktadır. Sıra dışı bir misal insanda bir kas bozukluğuna yol açan Duchenne genidir. Bu gen toplam 2,5 milyon baz çifti boyunca sıralanmış olan 79 ekson ve 78 introna sahiptir. 79 ekson, aradan intronlar kesilip birbirine eklemlendiği zaman 14,000 nükleotidlik bir mRNA oluştururlar. Kesilip atılan bu kadar çok intronun fonksiyonu üzerine tefekkür etmek gerekir. Böyle bir inceleme bizi **alternatif ekleme** denilen bir işleme götürür. (Griffith ve ark. 2008)

Proteinlerin sayısı insanda fonksiyonu belirlenen gen sayısının 3-4 katıdır; 30 binden fazla gen 100 binden fazla protein. Bu durumda birincil transkriptten eksonların farklı kombinasyonlarının eklenmesi söz konusudur. Alternatif ekleme olan genlerin oranı türden türe değişmektedir. Bitkilerde nadir olmakla birlikte insan genlerinin %70'de fazlası alternatif olarak eklenmektedir (Griffith ve ark 2008). Organizmalar için ciddi sonuçları olan birçok mutasyon, ekleme hatalarından kaynaklanmaktadır.

İntronların kesilip atılması ve eksonların eklenmesinin çekirdekte cereyan edişi bu kitabın kapsamı dışındadır. Ancak küçük fonksiyonel RNA'ların proteinlerle oluşturduğu kompleksler burada rol oynamaktadır. Bu konuda daha fazla bilgi için Griffith ve ark 2008 (veya daha sonraki baskıları) önerilir.

Özet olarak söylemek gerekirse ökaryotik birincil mRNA translasyon için sitoplazmaya taşınmadan önce, geniş ölçüde, 5' ucunda bir başlığa, 3' ucunda bir polyA kuyruğuna sahip olacak ve intronlar kesilip atılarak eksonlar birbirine eklemlenecek şekilde bir işleme tabi tutulur.

XI.5- Çalışma Problemleri

VI.1. Transkripsiyon ile ilgili olarak aşağıdaki seçeneklerden hangisi/hangileri yanlıştır?

- I.** RNA polimeraz enzimi sense eksen kalıp olarak kullanarak mRNA molekülünü sentezler.
II. Prokaryotik canlılarda olgun mRNA oluşum sürecinde (splicing) intron bölgeler kesilip atılır.
III. Genetik bilgi taşıyan eksen sense eksen olup mRNA molekülü ile özdeşdir.
IV. DNA polimeraz enzimi DNA molekülünde 3' ACC bölgesine bağlanıp mRNA sentezleyebilir.
V. mRNA molekülünün 3' ucuna guanil transferaz enzimi tarafından "cap" koruyucu başlığı sentezlenir.

a)I-II b)I-III c)II-IV-V d)III-IV-V e)I-II-IV-V

VI.2. Aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- I.** Prokaryotik canlılarda transkripsiyon bitmeden translasyon başlayamaz.
II. Ökaryotik canlılarda transkripsiyon devam ederken translasyon başlayabilir.
III. Prokaryotik canlılarda genetik bilgi sürekli olup intron bölgeler bulunmaz.
IV. Prokaryotik canlılarda mRNA'nın işlenmesine (splicing) gerek yoktur.
V. Ökaryotik canlılarda transkripsiyon ribozomlarda gerçekleşir.

a)II-IV-V b)I-II-V c)I-III d)II-V e)I-II

VI.3. Primer aminoasit sırası ...Pro.Phe.Lys... olan bir polipeptidi kodlayan DNA antisense eksen aşağıdakilerden hangisi olabilir? (AAA:Lys., CCC:Pro., UUU:Phe.)

a)3'...GGG AAA TTT...5' b)5'...CCC TTT AAA...3' c)3'...CCC AAA TTT...5'
d)5'...CCC UUU AAA...3' e)3'...GGG AAA UUU...5'

VI.4. Translasyon kavramı ile ilişkili olarak aşağıdaki seçeneklerden hangisi yanlıştır?

- a) Ökaryotik ve prokaryotik canlılarda aminoasit sentezinin başlaması için gerekli olan başlat kodonu AUG kodonudur.
b) Olgun mRNA molekülündeki nükleotid sırası proteinlerin primer yapısını belirlemektedir.
c) İki aminoasit arasındaki dipeptit bağlarının yapımı peptidil transferaz enzimi ile yapılmaktadır.
d) Ökaryotik canlılarda transkripsiyon bitmeden translasyon başlayabilir.
e) Translasyonun başlayabilmesi için ribozomun büyük ve küçük alt birimleri birleşmelidir.

VI.5. Prokaryotik canlılarda mRNA'nın DNA'dan sentezlenmesi nerede gerçekleşir?

a)Çekirdek b)Sitoplazma c)Ribozom
d)Mitokondri e)Çekirdek zarı

VI.6. Aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- a)Bakterilerde transkripsiyon ve translasyon peş peşe olur.
b)Ökaryotlarda mRNA'nın çekirdek dışına çıkması gerekmez.
c)Bakterilerde translasyon için mRNA çekirdek dışına çıkmalıdır.
d)Prokaryotlarda translasyon bitmeden transkripsiyon başlamaz.
e)Ökaryotlarda transkripsiyon ve translasyon aynı anda olabilir.

VI.7. Bir DNA molekülünün bir eksenindeki baz sıralanışı 3'...GCCACCGTA...5' şeklindedir. Bu baz sıralanışına uygun mRNA kaç tane aminoasit sentezleyebilir?

- a) 4 adet b) 3 adet c) 12 adet d) 2 adet e) 9 adet

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

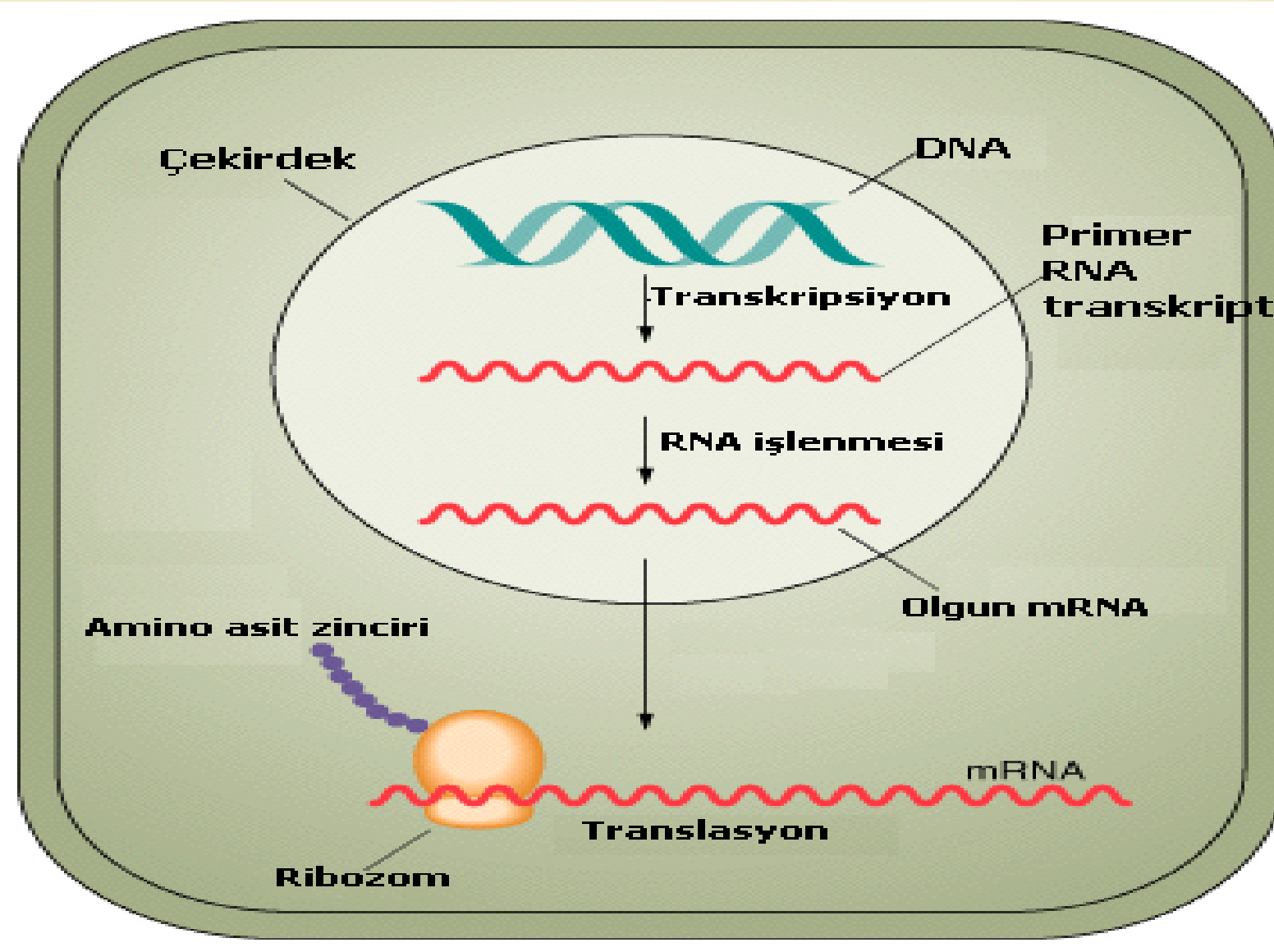
Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

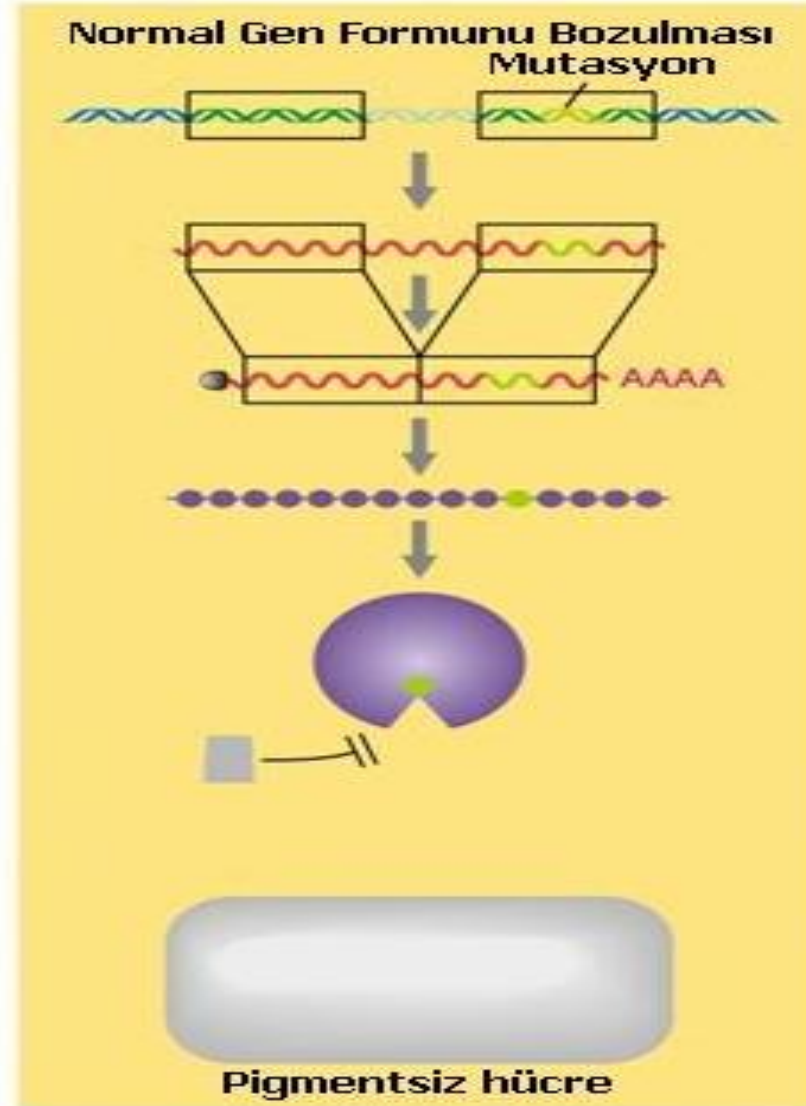
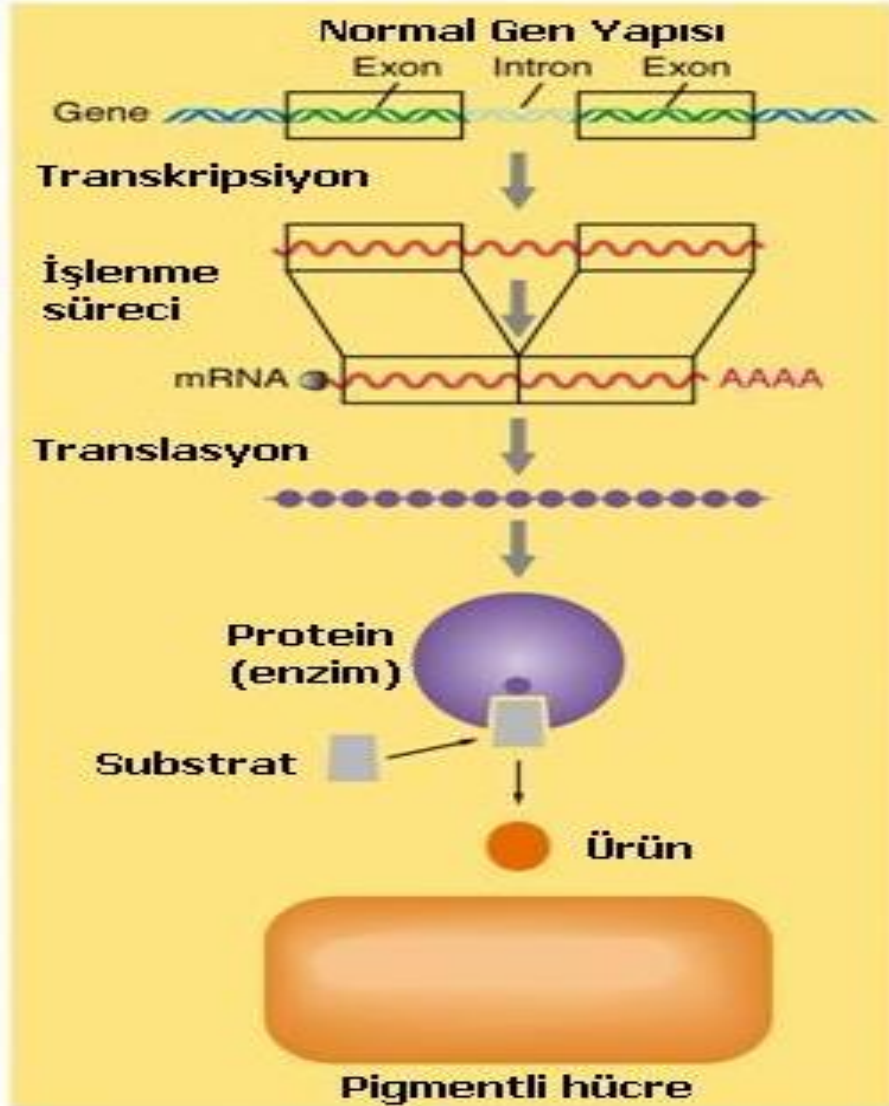
Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

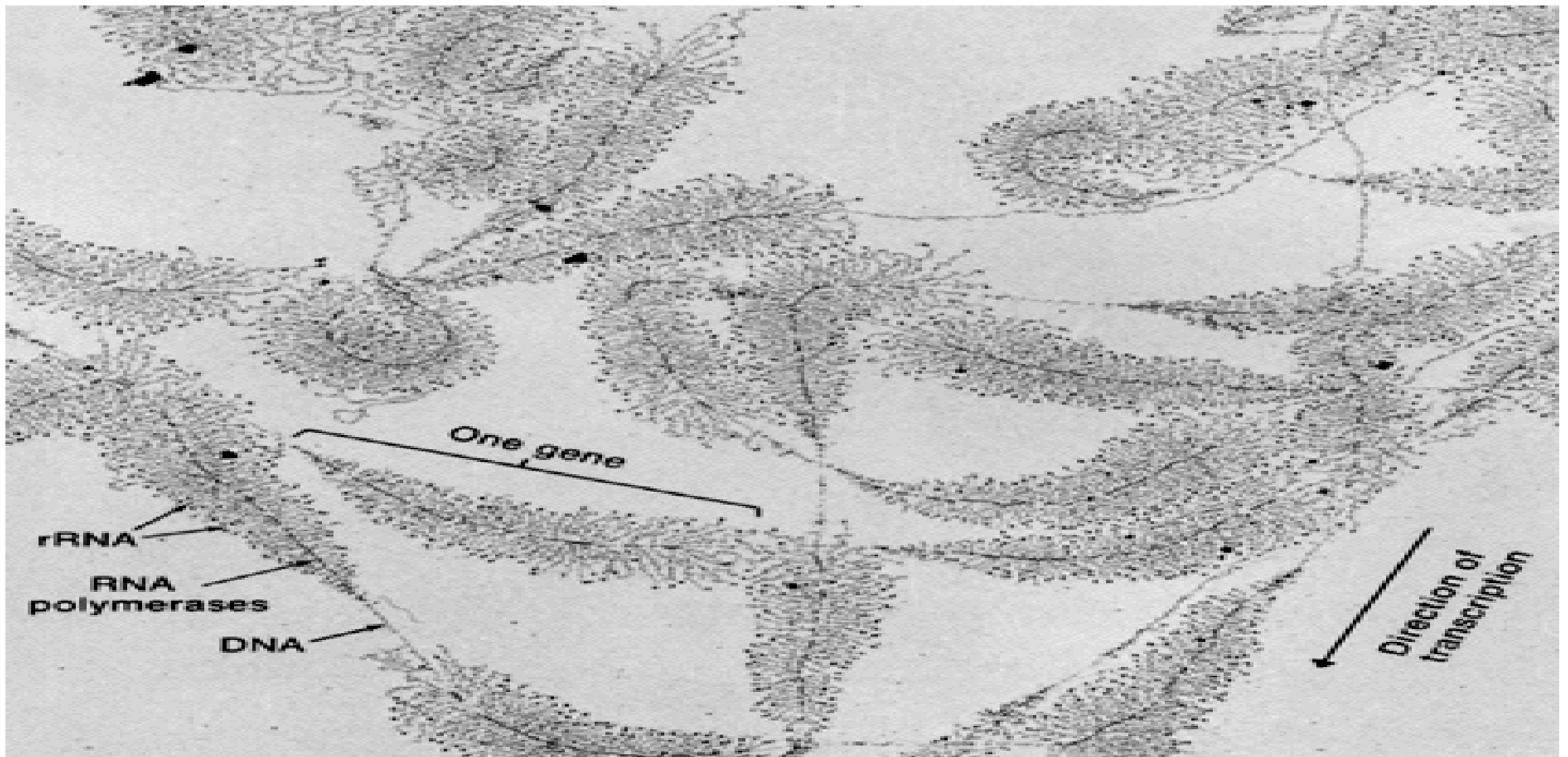
Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

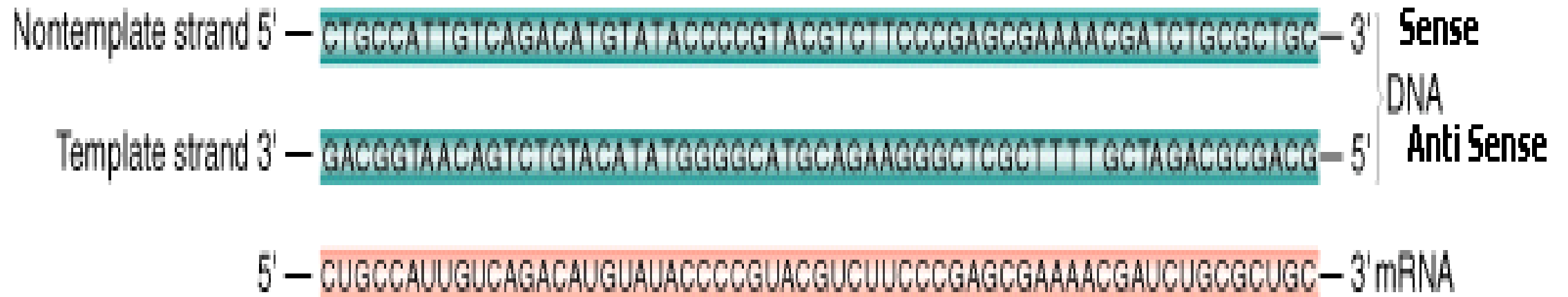
Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

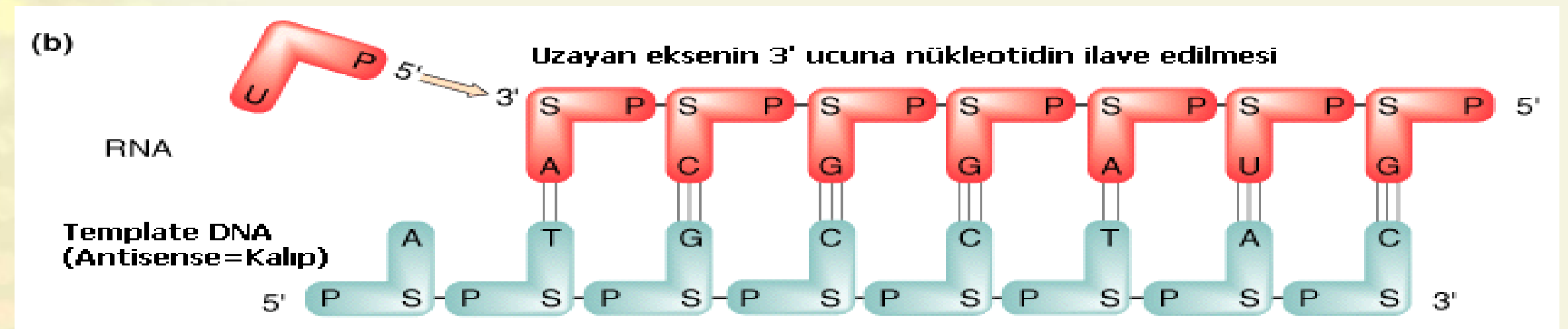
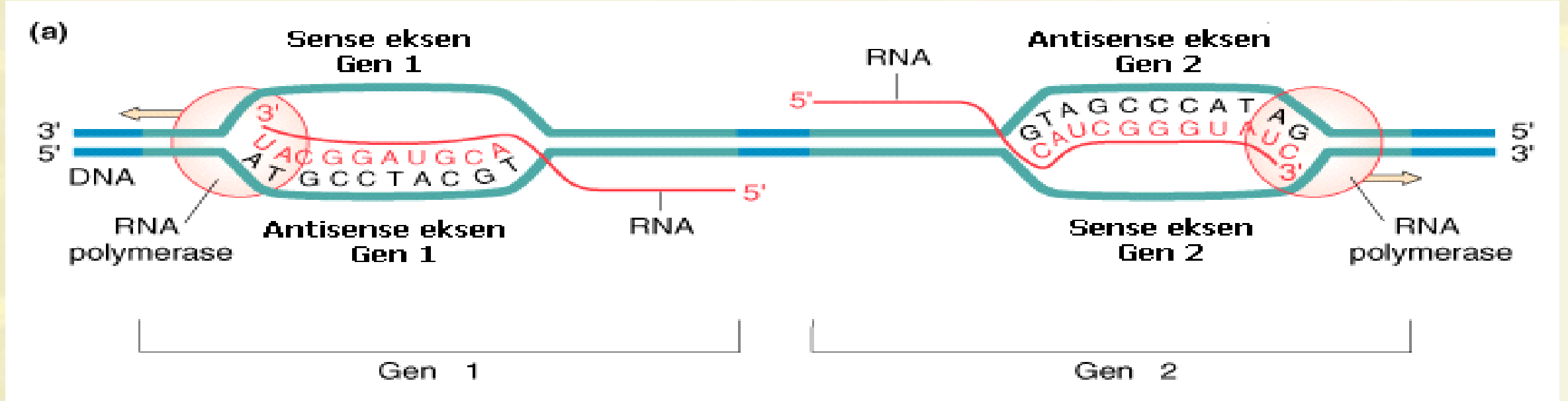
Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.

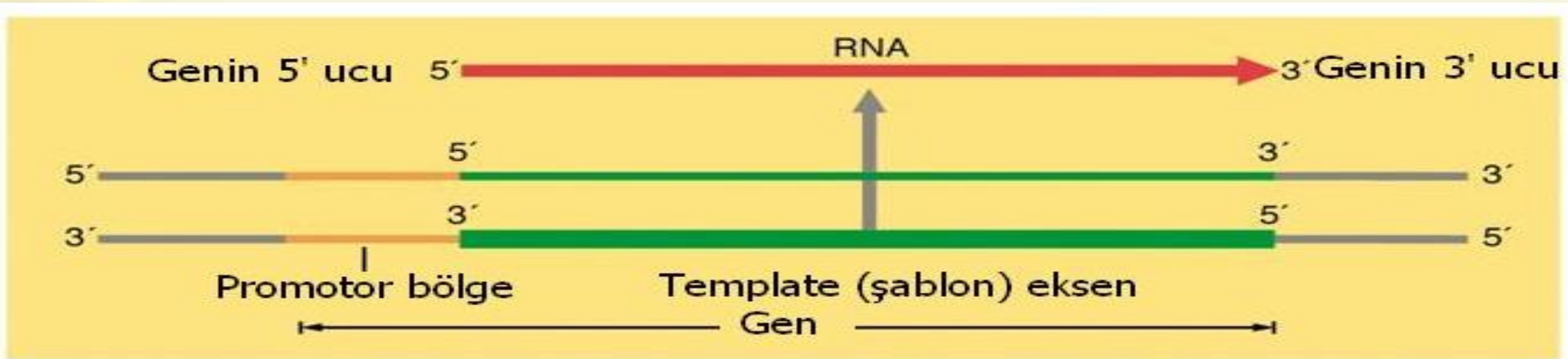
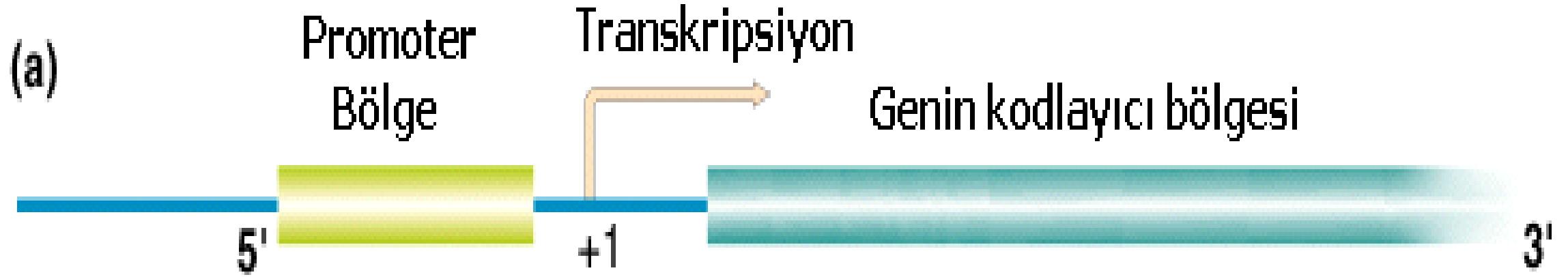


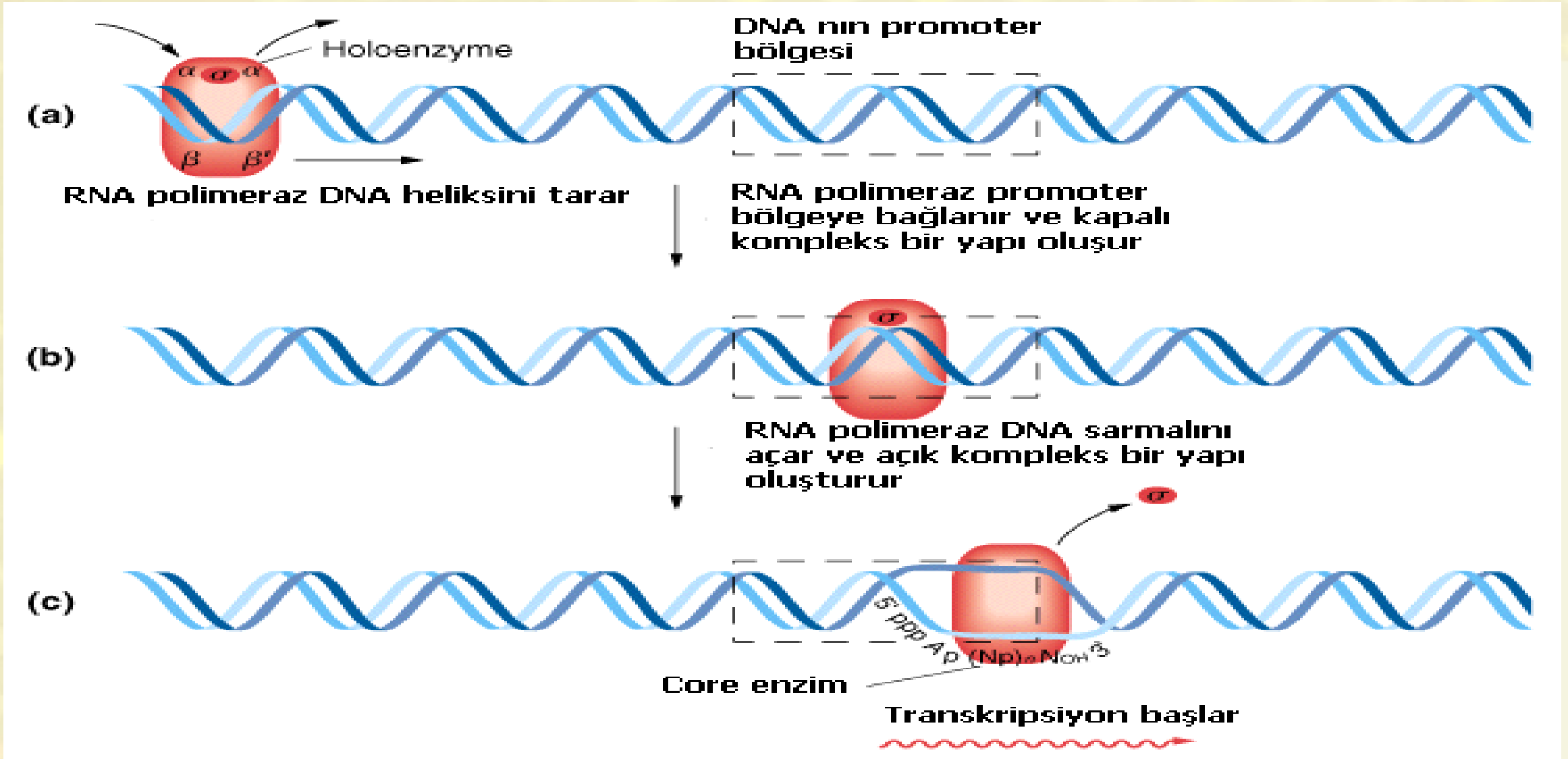


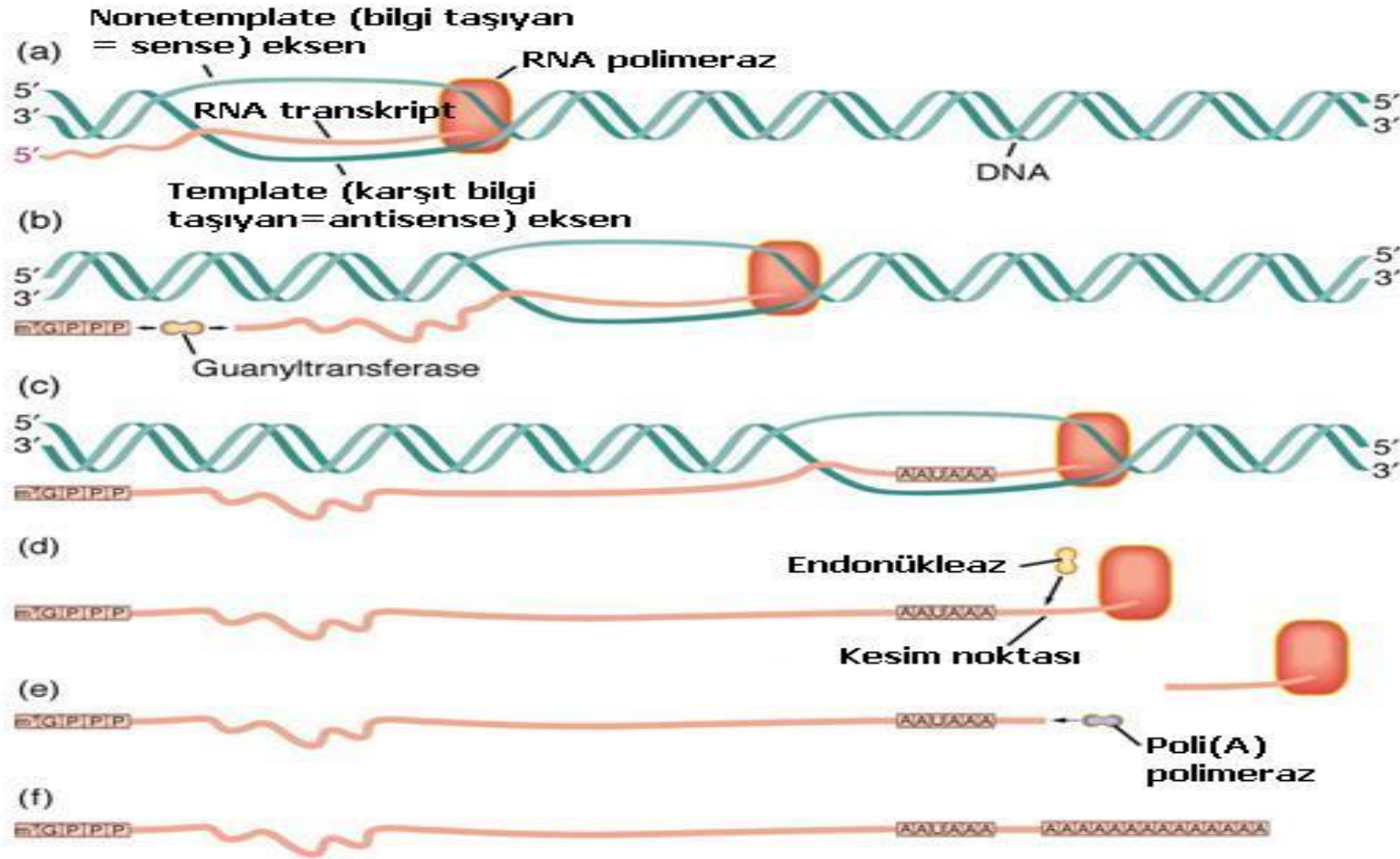


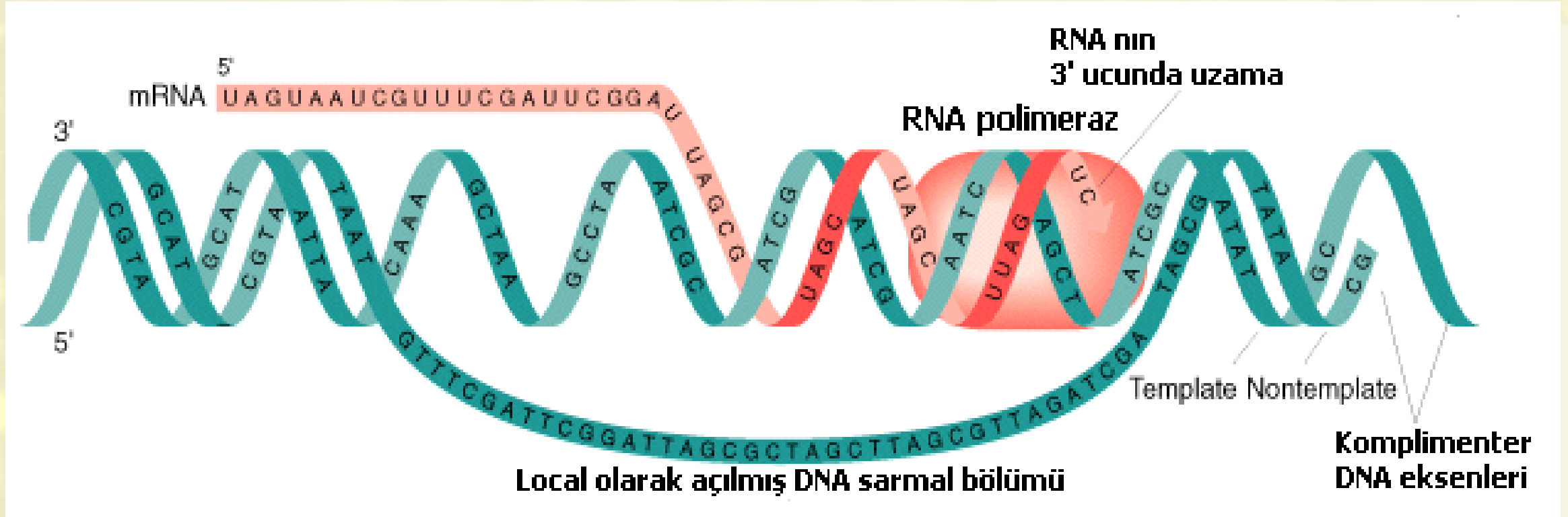


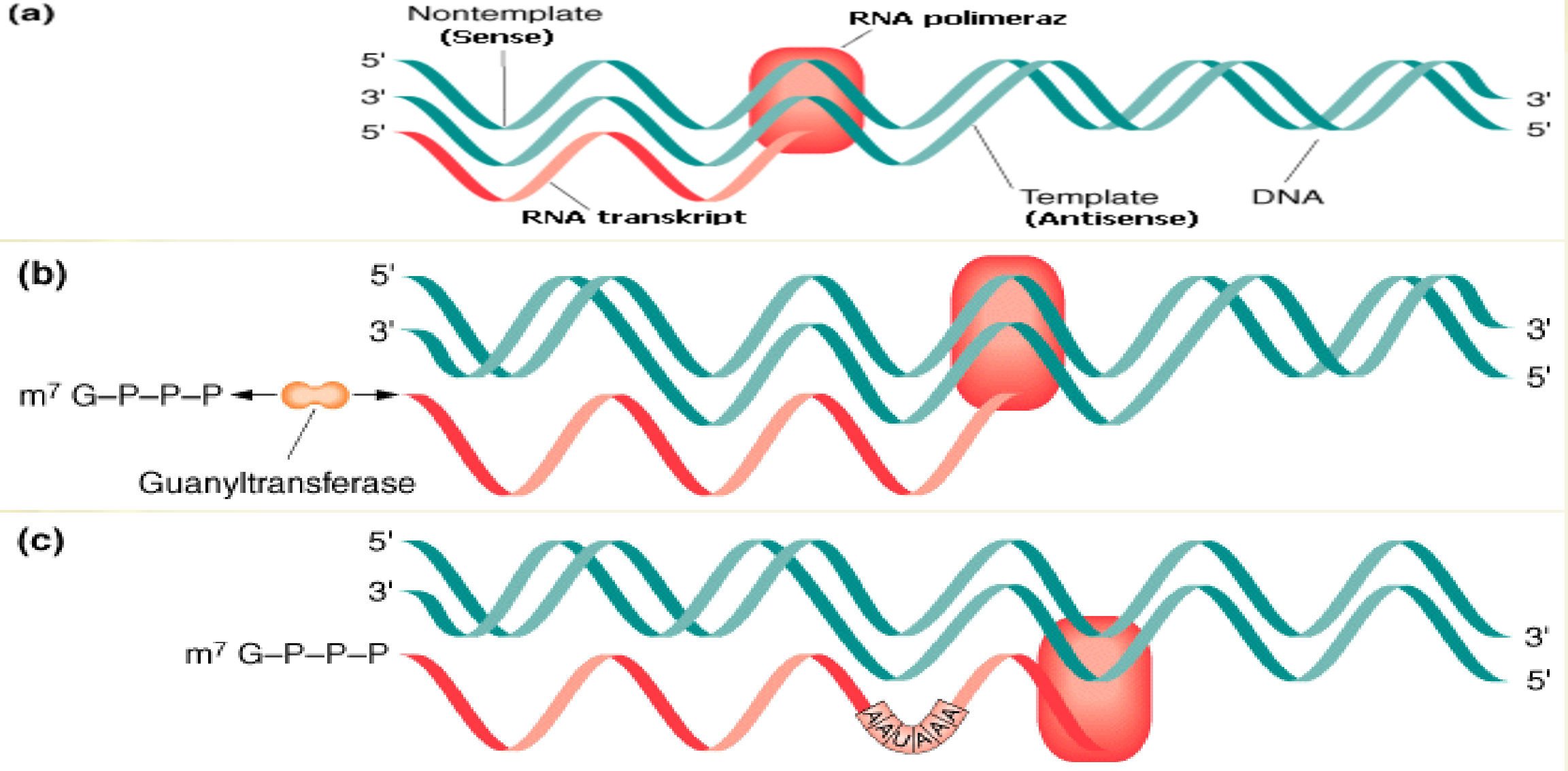


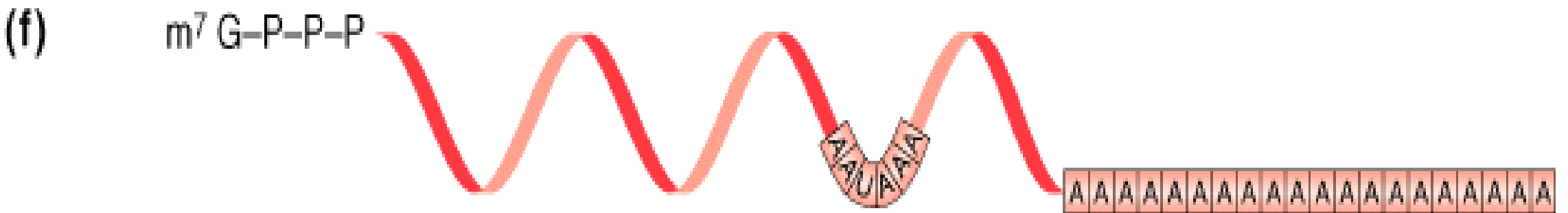
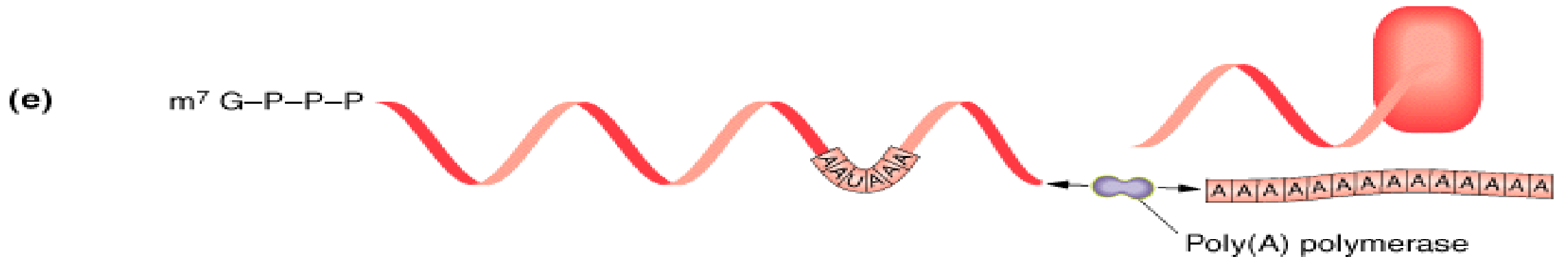
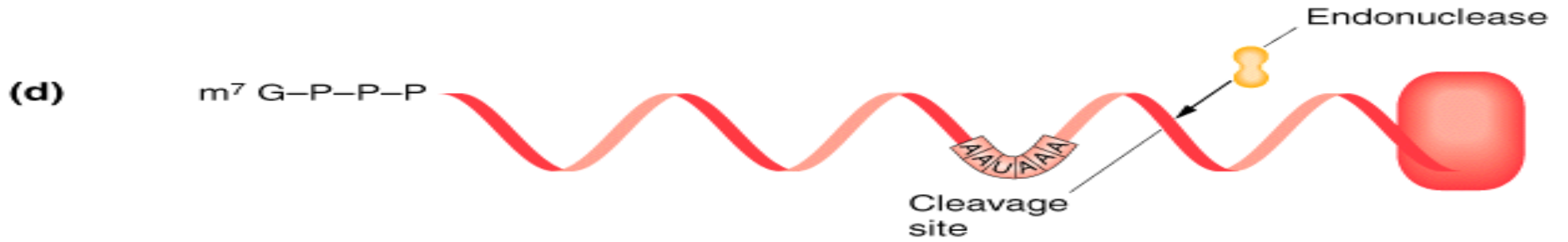


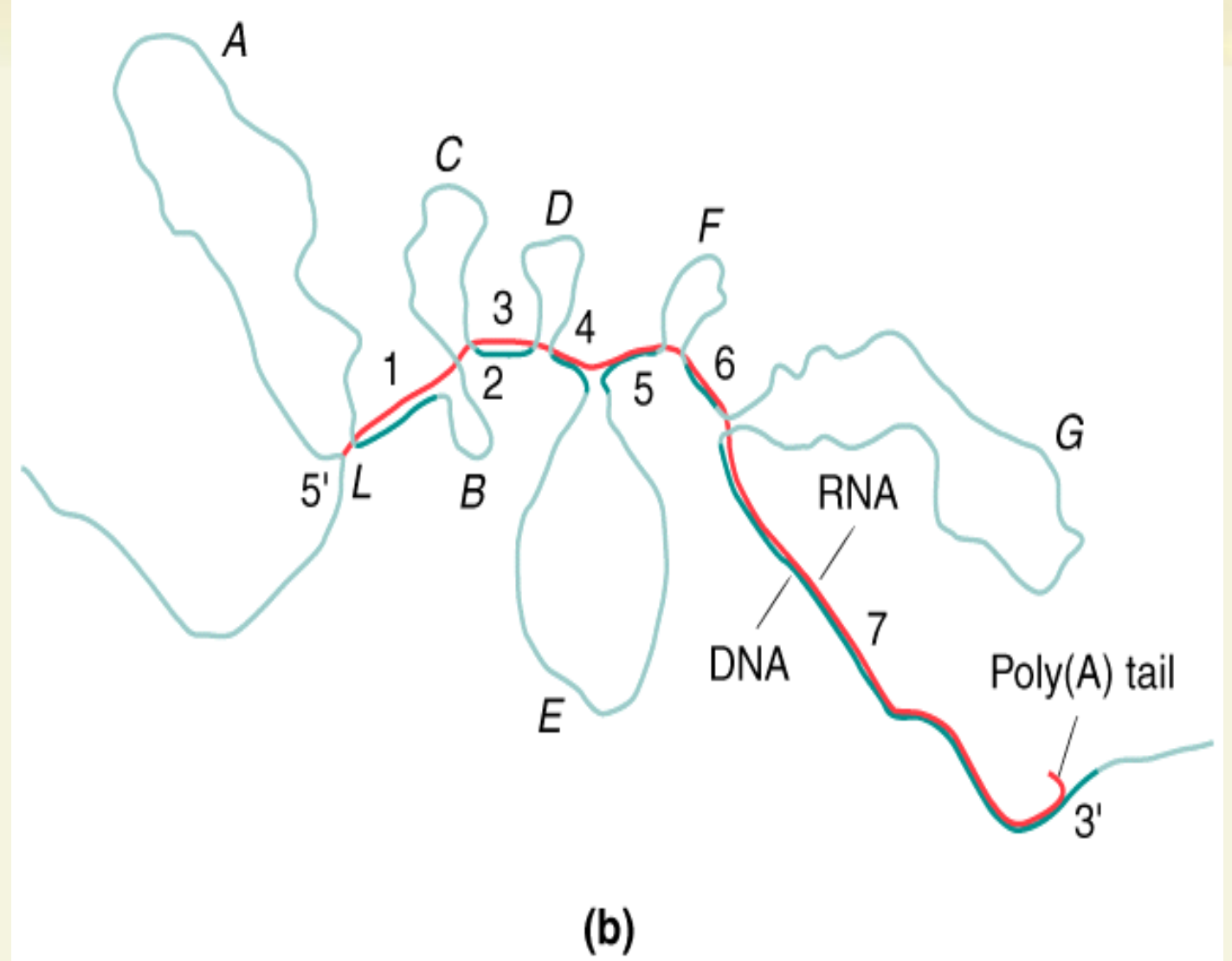
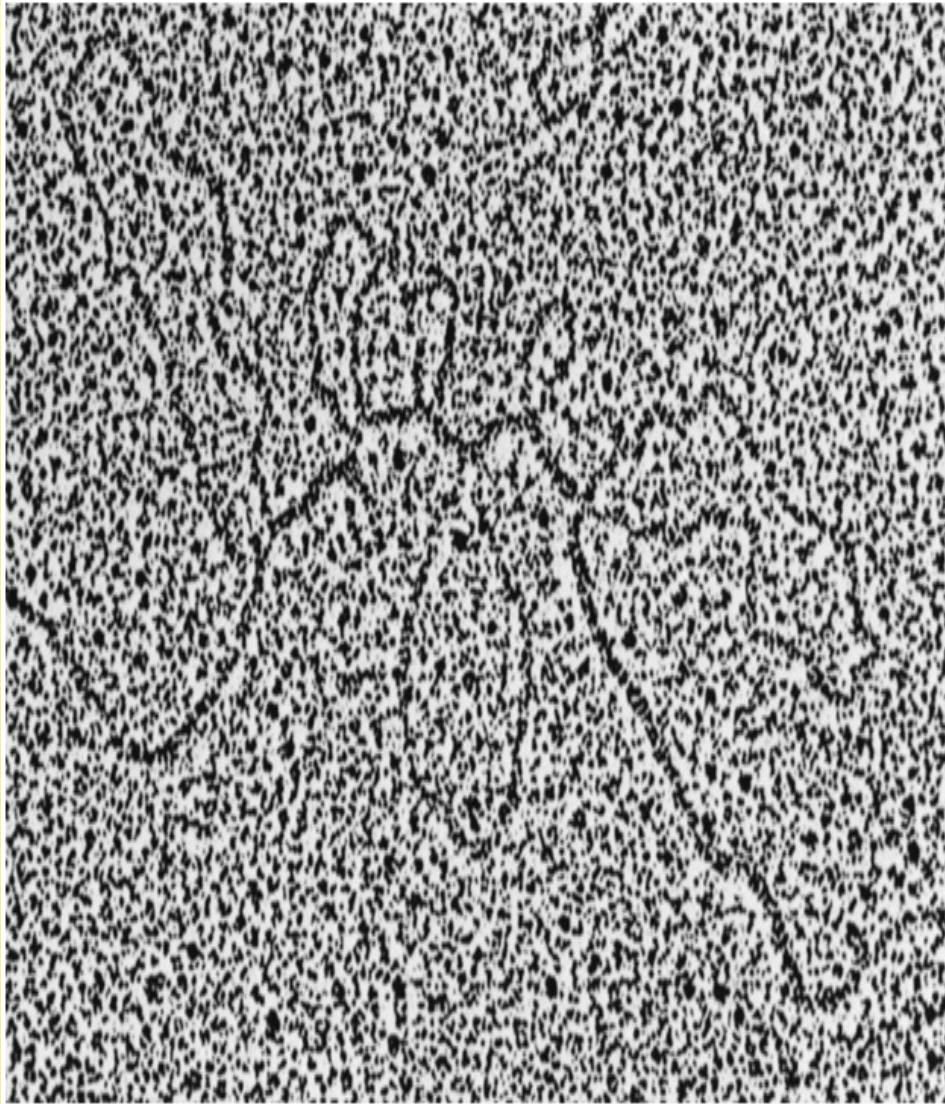


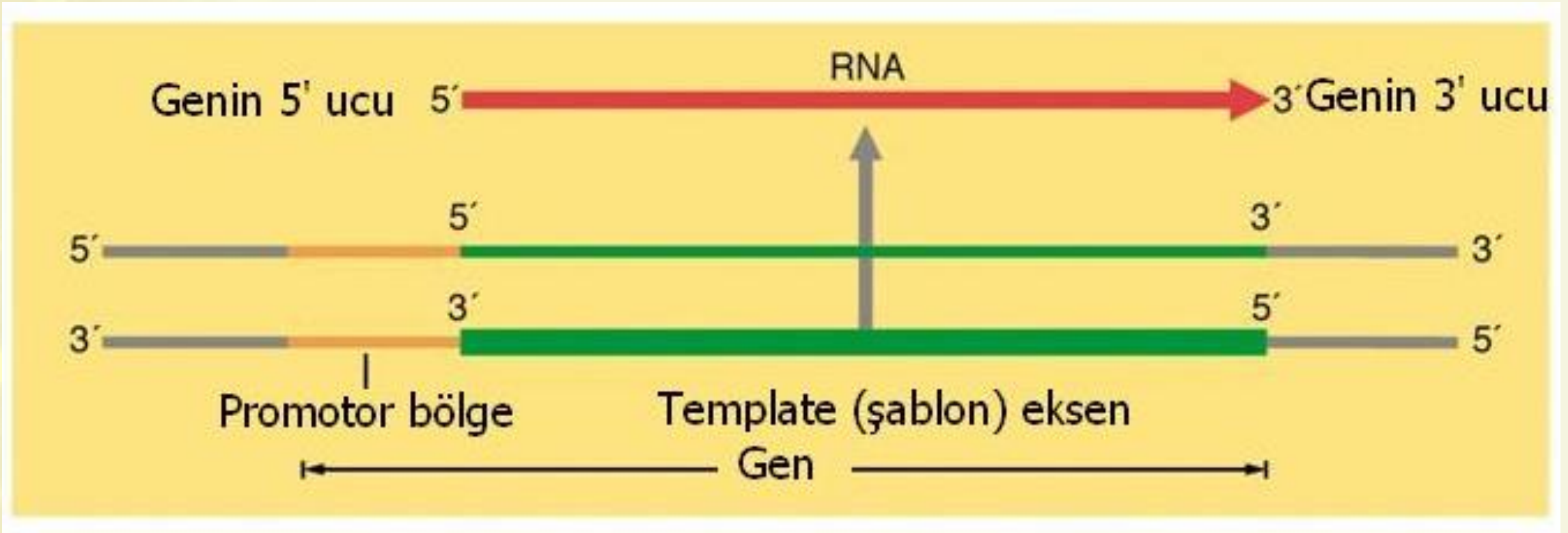


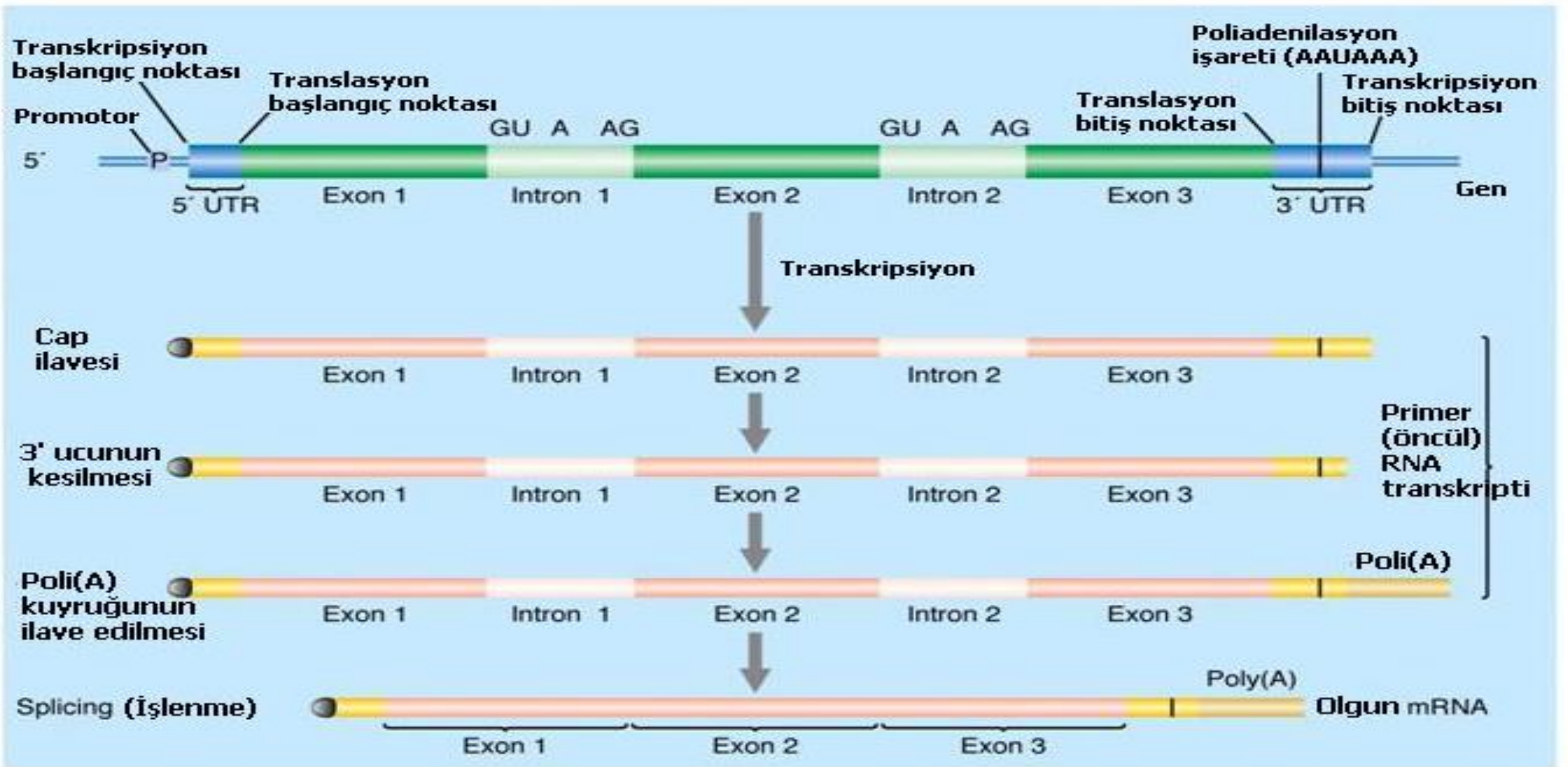












10-8 TABLE Prokaryotik ve Ökaryotik Canlılarda Meydana Gelen Gen Ekspresyonu Arasındaki Farklılıklar**Prokaryotlar**

1. RNA türlerinin tamamı tek bir RNA polimeraz enzimi ile sentezlenirler
2. mRNA'nın translasyonu transkripsiyon devam ederken yapılır.
3. Genler DNA segmentleri halinde sürekli ve proteinlere çevrilen mRNA ile özdeş halde bulunurlar.
4. mRNA lar çoğunlukla polisistroniktir.

Ökaryotlar

1. Farklı RNA molekül sınıflarının sentezinden sorumlu olan üç farklı RNA polimeraz enzimi vardır.
2. mRNA sitoplazmaya taşınmadan önce işlenir. Cap ve poli-A kuyrukları eklenir ve transkriptin intron gibi bazı bölgeleri uzaklaştırılır.
3. Genler çoğunlukla kesikli halde bulunur. Kodlayıcı sıralar intronlar ile birbirinden ayrılmıştır..
4. mRNA lar monosistroniktir.

BÖLÜM ONİKİ

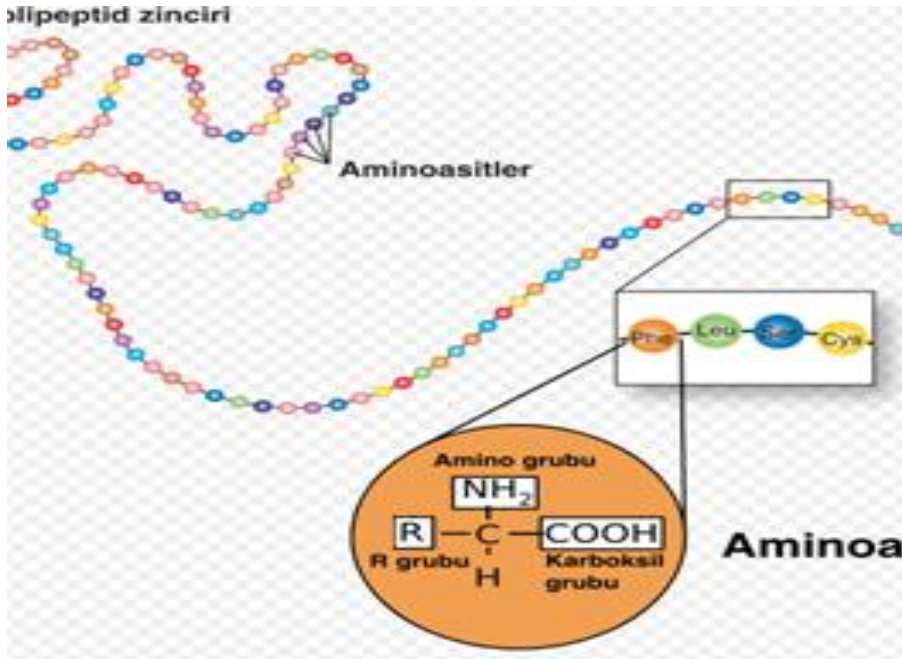
GENETİK BİLGİNİN TRANSLASYONU AMİNO ASİT SENTEZİ

XII.1- Translasyon (*translation*)

mRNA'nın üçlü nükleotid dizileri (kodonlar) olarak taşıdığı bilginin ribozomlarda aminoasit zincirine (polipeptitlere) dönüşmesine translasyon denir. Prokaryotlarda bu işlem, transkripsiyon 3' ucunda devam ederken ribozoma ulaşmış olan 5' ucunda hemen başlar. Ökaryotlarda ise mRNA çekirdekte işlenip sitoplazmaya çıktıktan sonra gerçekleşir. İkinci bir fark ökaryotlarda her bir mRNA'dan sadece bir polipeptit (mono sistronek) sentezlenirken, prokaryotlarda bir mRNA'dan birden fazla polipeptit (poli sistronek) sentezlenebilir. Alternatif eklemlemeyle aynı mRNA'dan farklı polipeptitlerin sentezlenmesi her iki organizma grubunda da söz konusudur; fakat bu farklı hücrelerde ve farklı dönemlerde olur. Burada kastedilen farklılık ise sentezlenen tek bir mRNA'dan peş peşe translasyonlardır.

Polipeptitler, proteinlerin alt birimleri olan makro moleküllerdir. Bir protein bir veya daha fazla sayıda polipeptitten oluşur. Polipeptitler de aminoasitlerden oluşmuştur. Bir aminoasit merkezde bir C atomuna bir H, bir amino (NH₂), bir karboksil (COOH) ve bir R grubunun bağlanmasından oluşmuş bir yapıdır. Aminoasitler yan zincir de denilen reaktif R gruplarıyla ayırt edilirler. Şekil: XII.7'de görülen genel yapı 20 aminoasit için de geçerlidir. Bu aminoasitler birbirlerine peptit bağları denilen kovalent bağlarla bağlanmıştır. Bir peptit bağı, bir aminoasidin amino (NH₂) grubuyla diğer aminoasidin karboksil grubunun (COOH) bir molekül su çıkararak birleşmesidir. Bu durumda her polipeptit zincirinin bir ucunda amino grubu, diğer ucunda da karboksil grubu vardır.

Proteinler bu polipeptit zincirlerinin çeşitli seviyelerde birleşmesinden oluşan kompleks yapılardır. En basit yapı, polipeptit zincirinin kendisidir, bu en basit yapıya birincil yapı denir. Polipeptit zinciri belirli yerlerinden katlanır, katlanma yerlerinde özel bağlar oluşur. Bu ikincil yapı da, bazı proteinlerde kendi üzerinde katlanmalarla tersiyer bir yapıya dönüşebilir. Daha karmaşık proteinlerde, ikincil ve tersiyer yapılar da bir araya gelerek dördüncü organizasyonlar oluşturur. Dördüncü yapılarda bir araya gelen iki (veya daha fazla sayıda) polipeptit aynı cins ise bunlara homodimer, farklı ise heterodimer yapılar denir. Hemogloblin molekülü heterotetramer yapıya örnektir. İki tip (α ve β) polipeptidin her birinden ikişer molekül bir araya gelmiştir.



Şekil: XII.7- Aminoasitlerin Genel Yapısı (Yıldız, 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları)

Proteinler şekillerine göre yuvarlak veya lifimsi olarak tasnif edilir. Enzimler yuvarlak, saç veya kas proteinleri de lifimsi şekillere örnek olarak söylenebilir.

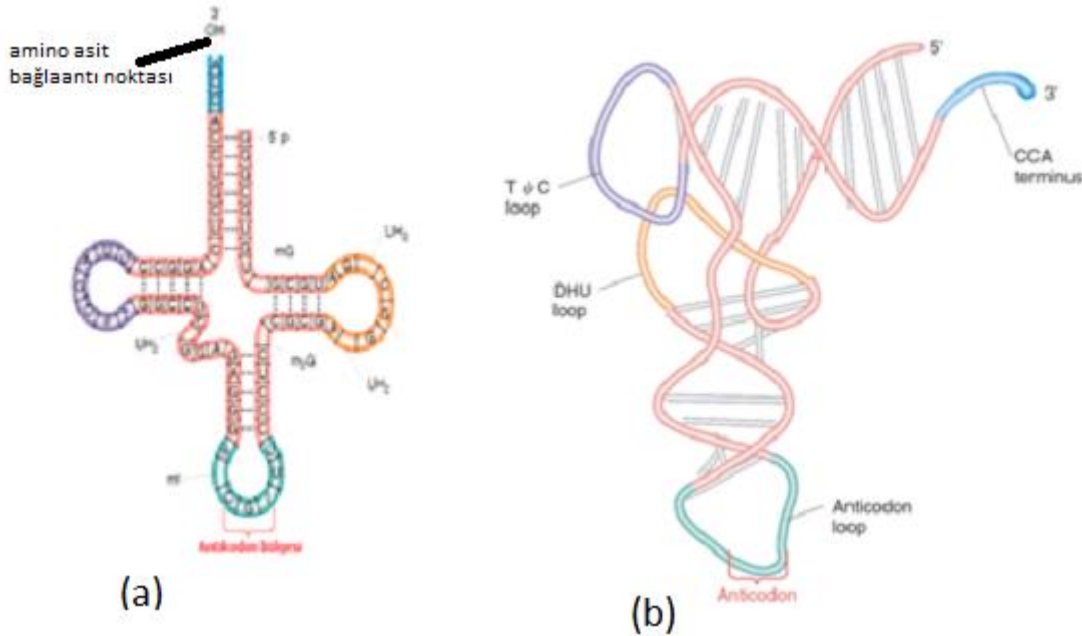
Translasyonda görev alan RNA'lar, mRNA yanında tRNA ve rRNA'lardır. Bu ikisine ve mRNA'nın sentezlenmesinde ve işlenmesinde rol alan bazı küçük RNA'lara **fonksiyonel RNA** denilir. Hücredeki RNA'nın büyük çoğunluğu bu fonksiyonel RNA'lardır. Gerçi genlerin çoğu mRNA kodlarsa da fonksiyonel RNA'lar hücre toplam RNA'sının en büyük kısmını oluşturur. Tipik bir ökaryotik hücre bölümlenmesinde, tRNA ve rRNA'lar toplam hücre RNA'sının %95'ini, mRNA ise sadece %5'ini oluşturur. tRNA ve rRNA'ların çokluğunu iki faktör açıklar: Birincisi bunlar mRNA'dan çok daha fazla stabildir, dolayısıyla bu moleküller çok daha uzun zaman bozulmadan dururlar. İkincisi, tRNA ve rRNA genlerinin transkripsiyonu, aktif ökaryotik hücrelerde toplam RNA transkripsiyonunun yarısını ve mayalarda transkripsiyonun hemen hemen %80'ini oluşturur. (Griffith ve ark 2008)

tRNA, translasyon mekanizmasının ana unsurlarındandır. mRNA'daki kodonlarla eşleşebilen antikodon bölgeye sahiptir (Şekil: XII.8). Antikodon bölgedeki üç nükleotidden üçüncüsü, şifrenin yozlaş olma özelliğine uygun olarak esneklik; kodonun üçüncü nükleotidi kendi hususi eşleniği veya ikinci bir nükleotid olabilir. Antikodonun bu üçüncü nükleotid pozisyonuna hidrojen bağıyla bağlanabilecek kodonun üçüncü nükleotidinin hangi nükleotid olabileceğini gösteren kurala **wobble** (tereddüt, oynaklık) **kuralı** denir. Tablo: XII.3 wobble kuralını göstermektedir, tabloda beşinci satırdaki I, tRNA'larda genellikle antikodonun wobble pozisyonunda çok nadir olarak bulunabilen inosin bazı için kullanılmıştır. mRNA 5'→3' yönünde okunduğu için tRNA 3'→5' yönünde yazılmış ve yönlendirilmiştir (Şekil: XII.9).

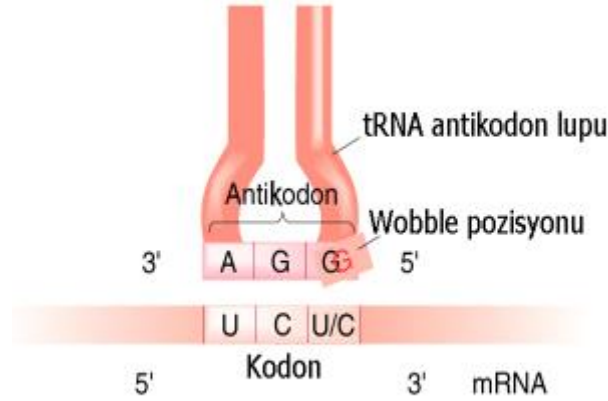
tRNA'nın 3' ucunda daima bir A nükleotidi vardır buraya antikodon bölgeye uygun aminoasit bağlanır (Şekil: XII.8b). Uygun aminoasitleri tRNA'ya bağlama işini aminoasil-tRNA sentetaz enzimi yapar. Bu enzimden hücrede her aminoasit için bir tane olmak üzere toplam 20 adet vardır. Her aminoasit kendi sentetaz enzimiyle uygun antikodona sahip olan tRNA'ya 3' ucundan bağlanır. Aminoasit bağlı tRNA'ya "şarj olmuştur, yani yüklenmiştir" denir. tRNA'nın gerçek şekli, şekil: XII.8b'de gösterilen ve x ışıklı kristalografî yoluyla elde edilmiş olan şekle daha uygundur. Nükleotid dizileri farklı olmakla birlikte bütün tRNA'lar, antikodon ve 3' aminoasil ucu dışında aynı şekle sahiptir.

Antikodonun 5' ucundaki baz	Kodonun 3' ucundaki baz
G	C veya U
C	G
A	U
U	A veya G
I	U, C veya A

Tablo: XII.3- Wobble kuralına göre mümkün olan kodon - antikodon eşleşmelerinde üçüncü pozisyondaki bazlar (Griffith ve ark 2000, sh. 319, Tablo: 10-5'ten uyarlanmıştır).

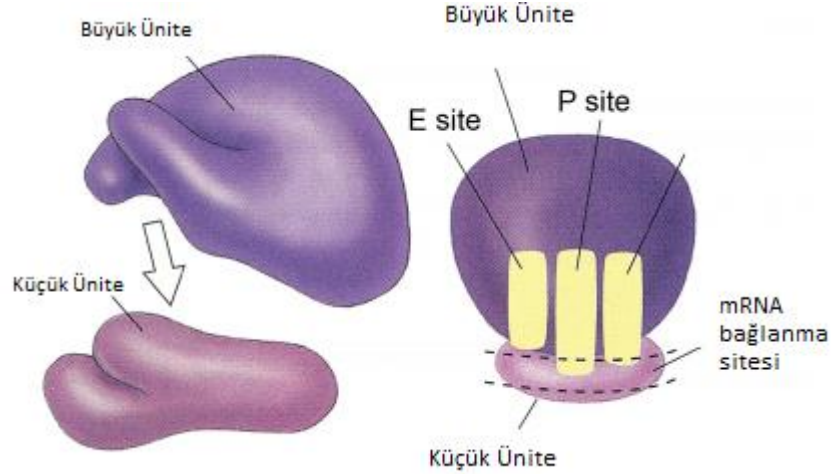


Şekil: XII.8-tRNA Yapısı (Griffith ve ark. 2000, sh 317, Şekil: 10-26'dan uyarlanmıştır).



Şekil: XII.9- tRNA antikodon ve üçüncü nükleotid Wobble pozisyonu (Griffith ve ark. 2000, sh 319, Şekil: 10-28'den uyarlanmıştır)

Translasyon hücre organellerinden ribozomlarda gerçekleşir. Bir ribozom iki alt birimden oluşmuştur; bu birimler ribozom faal değilken birbirinden bağımsızdır. Ribozom faal hale geçtiğinde bu büyük ve küçük üniteler bir araya gelir (Şekil: XII.10). Büyük ünite, translasyon esnasında tRNA'ların yerleştiği üç site vardır: A, P ve E siteleri. Küçük ünite ise mRNA'nın yerleştiği bir yapıdır.



Şekil: XII.10- Ribozom; büyük ve küçük alt üniteler (Yıldız, 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, basılmamış)

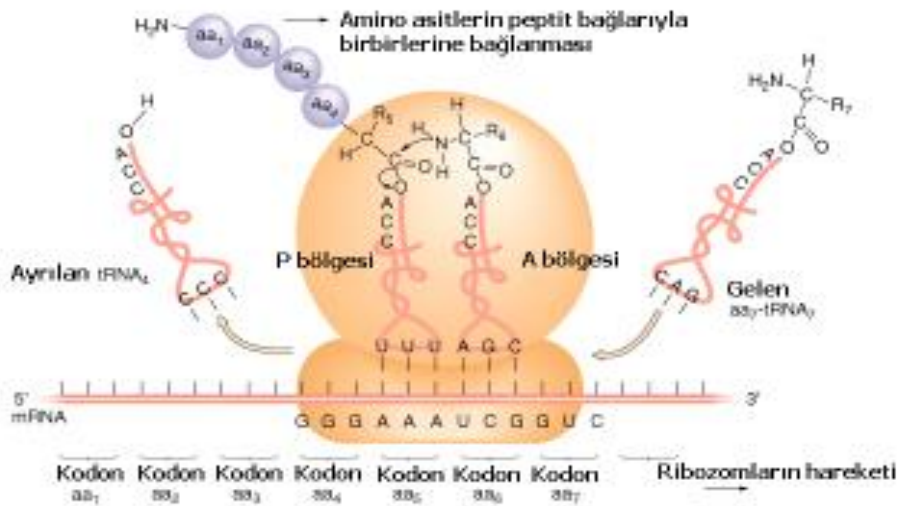
Translasyon işleminde, başlama dışında ökaryotlarla prokaryotlar arasında fark yoktur. Prokaryotlarda translasyon, mRNA'nın AUG başlama kodonundan hemen önceki 5'UTR bölgesinden de önceki tarafta bulunan bir bölgeden başlar, bu bölgedeki diziyeye bulanların adıyla shine-dalgarno dizisi denir. Bu diziler ribozomun alt ünitesinde rRNA'nın 3' ucuyla birleşir. Ribozomun alt ünitesi mRNA ile bağlanırken büyük üniteden ayrılmış durumdadır. Bu mRNA bağlı küçük alt üniteye bazı proteinlerin yardımıyla doğru (Methionin uçlu) tRNA'nın antikodonunun, mRNA'daki start kodonuyla eşleşecek biçimde gelmesi sağlanır. Böylece

ribozom alt ünitesi, mRNA ve tRNA üçlü bir başlangıç kompleksi oluşturur. Sonra büyük alt ünite bu kompleksle, tRNA P bölgesine yerleşecek şekilde birleşir ve bu arada başlangıç için gerekli protein üniteleri ribozomdan ayrılır. Ribozom mRNA'nın 5' ucundan 3' ucuna doğru hareket eder.

Prokaryotlarda translasyon işlemi, transkripsiyon işlemi bitmeden başlar. mRNA'nın 5' ucu ribozomun alt ünitesine ulaştığında 3' ucunda zincir uzamaya devam etmektedir.

Ökaryotlarda translasyon işleminin başlaması da benzer şekilde olur. Ancak transkripsiyon ve translasyon işlemleri farklı yerlerde olduğu için çekirdekten dışarı işlenmiş olarak çıkan olgun mRNA ile translasyon işlemi gerçekleşir. Prokaryotlardaki shine-delgarno dizisi yerine doğrudan 5' ucundaki şapka rRNA ile birleşir. Yine prokaryotlardaki gibi, uygun proteinler yardımıyla mRNA, ribozomun alt ünitesi ve başlangıç aminoasidi olan methionini taşıyan tRNA bir başlangıç kompleksi oluşturur. Ribozomun büyük ünitesi tRNA P bölgesine yerleşecek şekilde bu kompleksle bütünleşirken yardımcı proteinler kompleksten ayrılır. İşlem başladıktan sonra ribozomun alt ve üst ünitesi birleşmiş olarak kompleks mRNA'nın 5' → 3' yönünde hareket eder.

Polipeptit sentezleme işlemini yapan ribozom tam bir fabrika durumundadır. Uygun antikodon bölgeye sahip aminoasil – tRNA, A bölgesine gelir ve önceden gelip P bölgesine geçmiş olan tRNA'nın aminoasidiyle bir peptit bağı oluşturur. Aminoasit yükünden kurtulmuş olan tRNA, E bölgesine geçerken, iki aa yüklü haldeki tRNA P bölgesindedir. Bu esnada A bölgesine yeni bir aminoasil-tRNA gelmiştir. Translasyon işlemi şekil: XII.11'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil: XII.11- Şematik Olarak Translasyon Mekanizması
(Griffith ve ark. 2000, sh.321, Şekil:10-31'den uyarlanmıştır)

XII.5- Çalışma Problemleri

VI.1. Primer aminoasit sırası ...Pro.Phe.Lys.... olan bir polipeptidi kodlayan DNA antisense eksenini aşağıdakilerden hangisi olabilir? (AAA:Lys., CCC:Pro., UUU:Phe.)

- a)3'...GGG AAA TTT...5' b)5'...CCC TTT AAA...3' c)3'...CCC AAA TTT...5'
d)5'...CCC UUU AAA...3' e)3'...GGG AAA UUU...5'

VI.2. Translasyon kavramı ile ilişkili olarak aşağıdaki seçeneklerden hangisi yanlıştır?

- a) Ökaryotik ve prokaryotik canlılarda aminoasit sentezinin başlaması için gerekli olan başlat kodonu AUG kodonudur.
b) Olgun mRNA molekülündeki nükleotid sırası proteinlerin primer yapısını belirlemektedir.
c) İki aminoasit arasındaki dipeptit bağlarının yapımı peptidil transferaz enzimi ile yapılmaktadır.
d)Ökaryotik canlılarda transkripsiyon bitmeden translasyon başlayabilir.
e)Translasyonun başlayabilmesi için ribozomun büyük ve küçük alt birimleri birleşmelidir.

VI.3. Prokaryotik canlılarda mRNA'nın DNA'dan sentezlenmesi nerede gerçekleşir?

- a)Çekirdek b)Sitoplazma c)Ribozom
d)Mitokondri e)Çekirdek zarı

VI.4. 5'...CGT TAA TTC CTC TAA...3' şeklindeki DNA sense ekseninden sentezlenecek olan aminoasit dizilimi nedir?(CGU:Arg., UAA:Stop, UUC:Phe., CUC:Leu.)

- a)Arg.Stop.Phe.Leu.Stop b)Phe.Leu.Stop c)Arg.Stop.Phe.Leu.
d)Arg.Stop e)Arg

VI.5. Aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- a)Bakterilerde transkripsiyon ve translasyon peş peşe olur.
b)Ökaryotlarda mRNA'nın çekirdek dışına çıkması gerekmez.
c)Bakterilerde translasyon için mRNA çekirdek dışına çıkmalıdır.
d)Prokaryotlarda translasyon bitmeden transkripsiyon başlamaz.
e)Ökaryotlarda transkripsiyon ve translasyon aynı anda olabilir.

VI.6. Kodon dejenerasyonu ne demektir?

- a) Bir tripletin (kodonun) birden fazla aminoasit kodlayabilmesi
b) Bir aminoasidin birden fazla kodon tarafından kodlanması
c) Bir kodondaki mutasyonla şifrelenen aminoasidin değişmesi
d) Bir kodondaki bir nükleotid değişmesiyle aminoasit dizisinin değişmesi
e) Bir kodondaki mutasyonla şifrelenen aminoasidin durması

VI.7. Bir DNA molekülünün bir eksenindeki baz sıralanışı 3'...GCCACCGTA...5' şeklindedir. Bu baz sıralanışına uygun mRNA kaç tane aminoasit sentezleyebilir?

- a) 4 adet b) 3 adet c) 12 adet d) 2 adet e) 9 adet

VI.8. Aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- a) Translasyon esnasında Ribozom mRNA'nın 5' ucundan 3' ucuna doğru hareket eder.

- b) Translasyon esnasında Ribozom mRNA'nın 3' ucundan 5' ucuna doğru hareket eder.
- c) Translasyon esnasında mRNA Ribozomun 5' ucundan 3' ucuna doğru hareket eder.
- d) Translasyon esnasında mRNA Ribozomun üst ünitesinden alt ünitesine doğru hareket eder.

VI.9. 5'...GGA...3' Glisin aminoasidini kodlayan kodon olduğuna göre buna ait antikodon aşağıdakilerden hangisidir?

a) 3'...GGA...5'

b) 3'...CCU...5'

c) 5'...CCU...3'

d) 5'...AGG...3'

e) 3'...AGG...5'

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

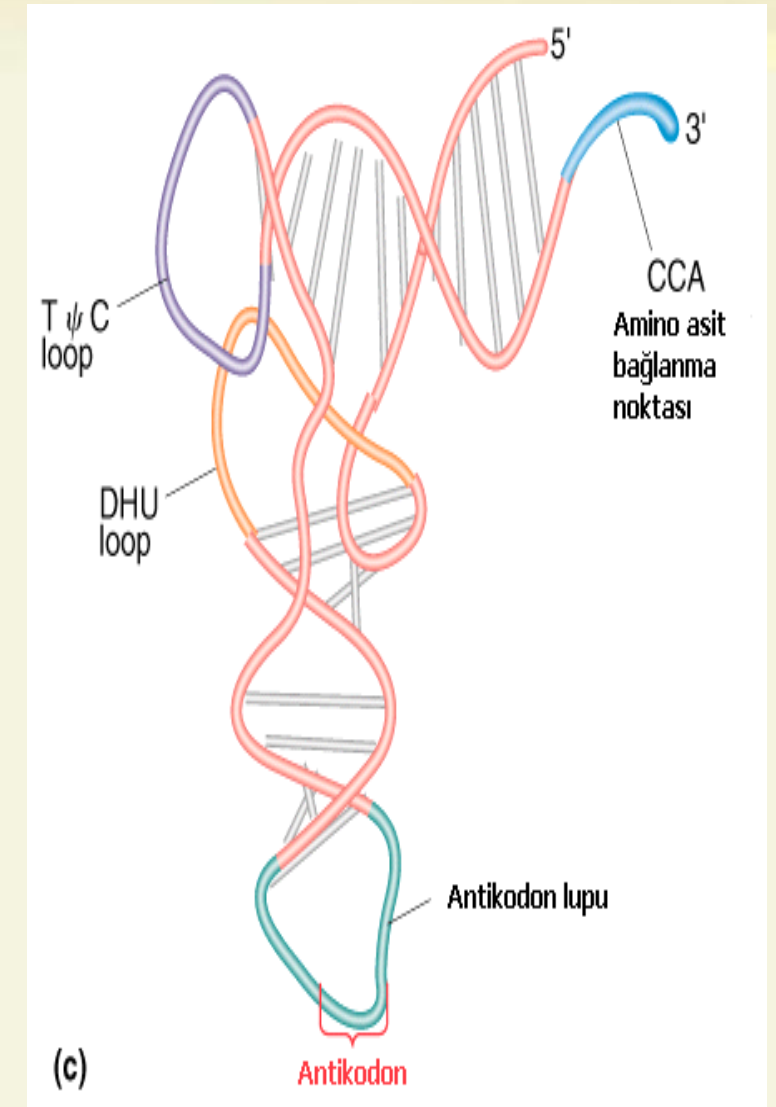
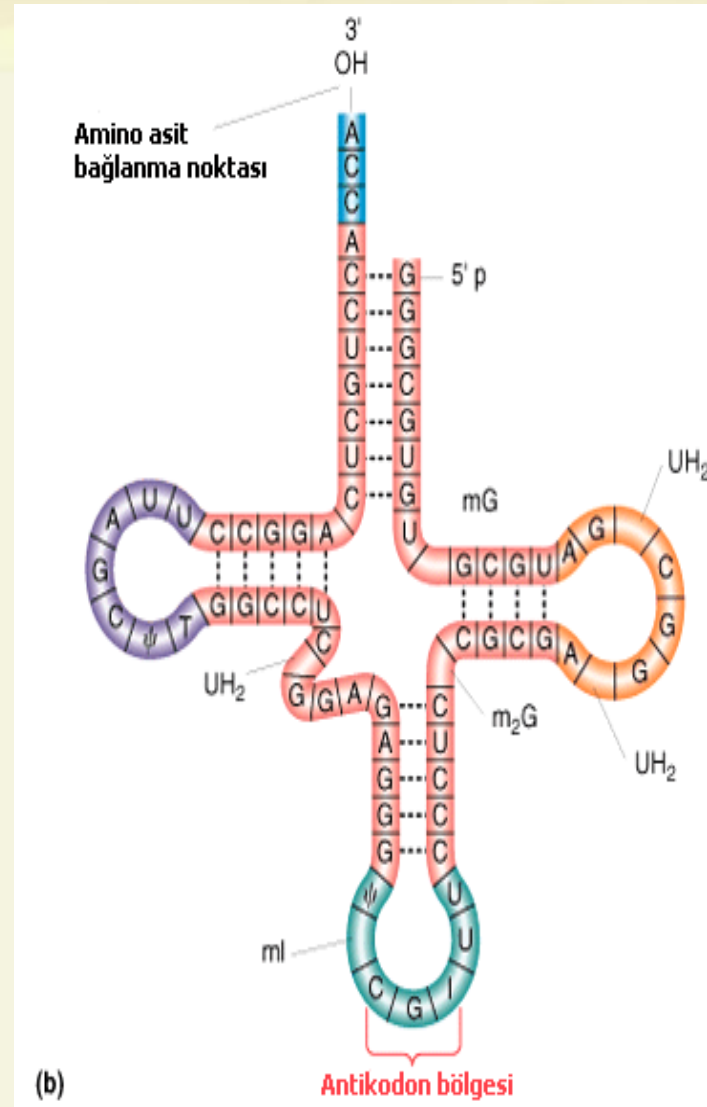
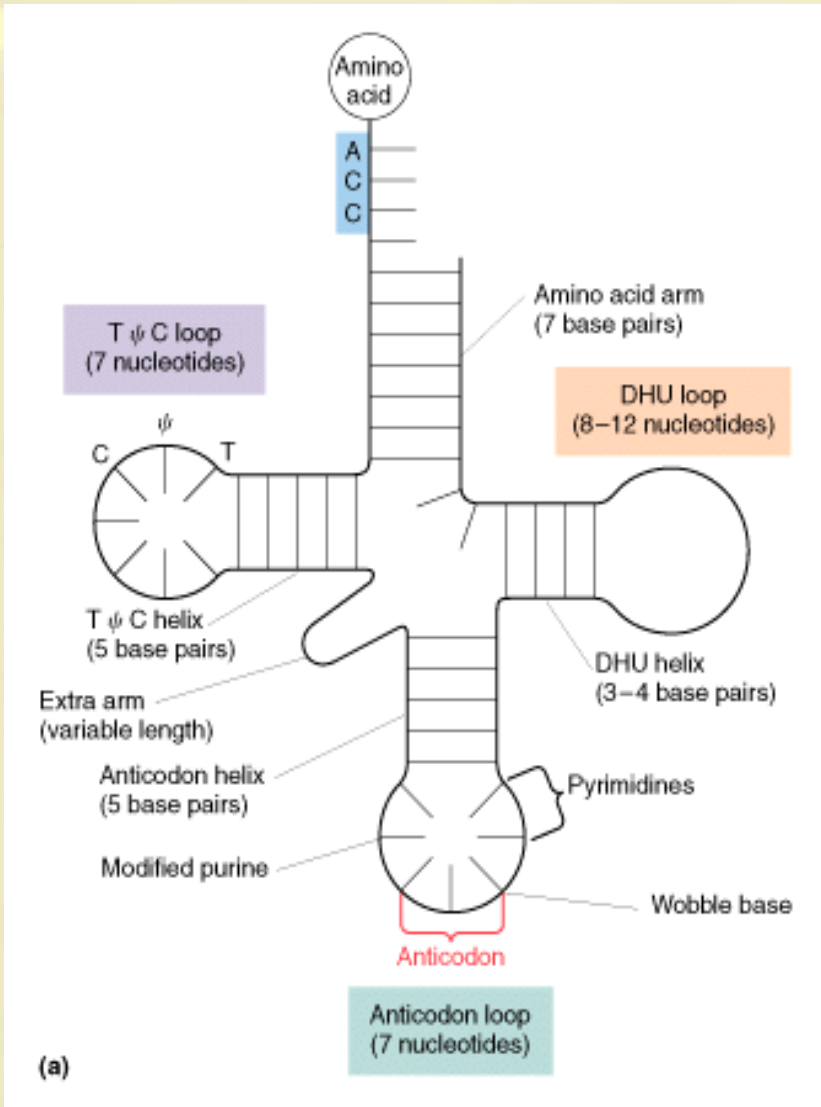
Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

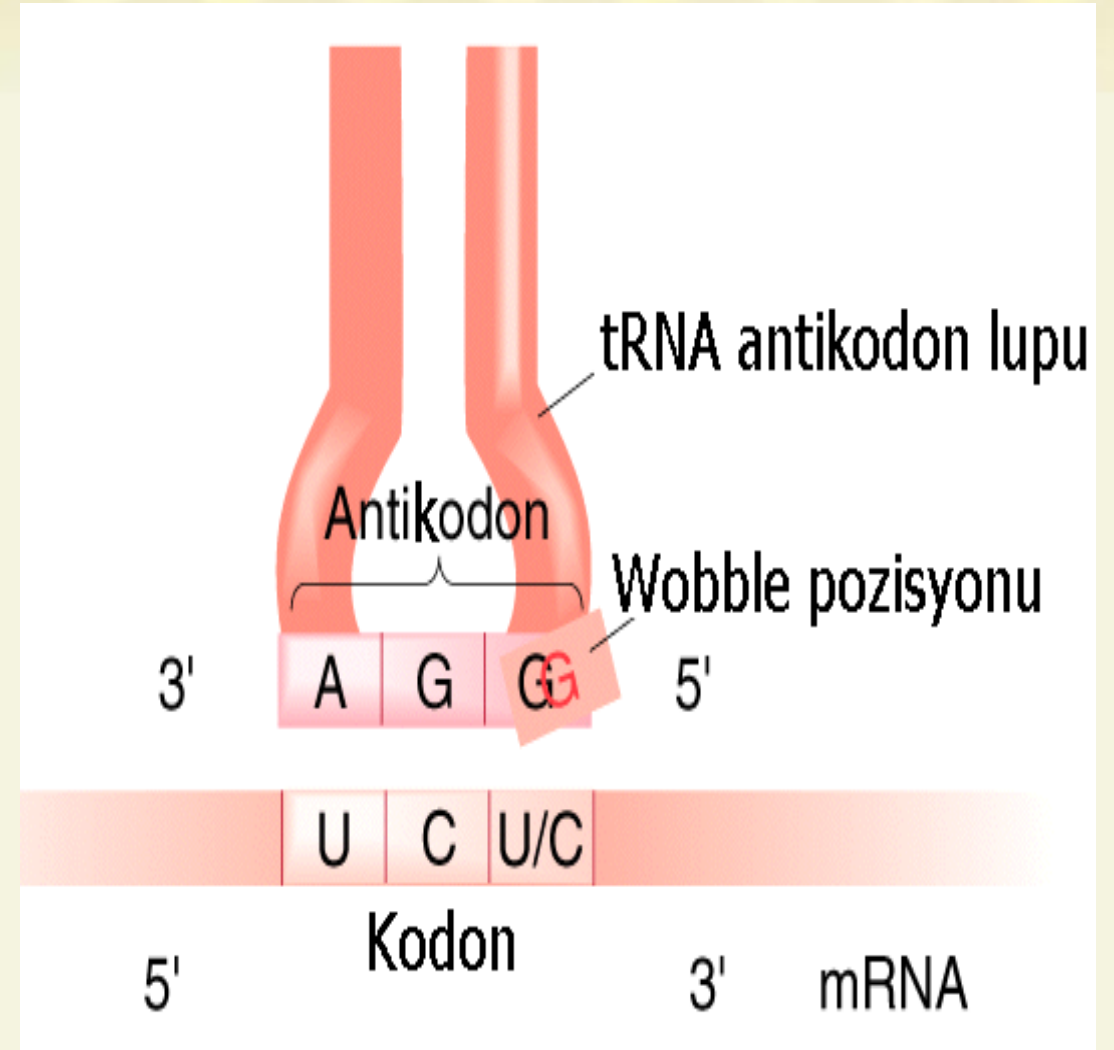
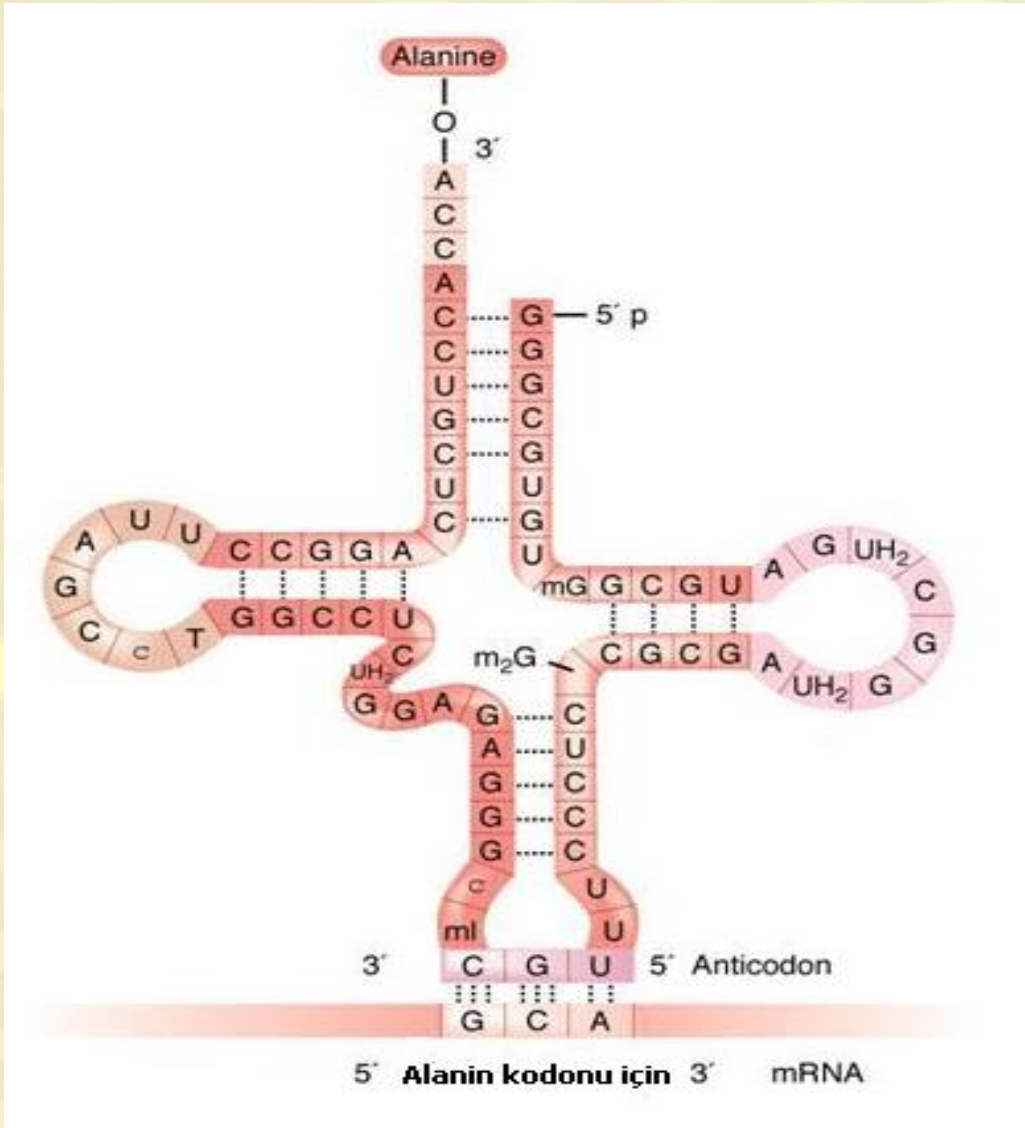
Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

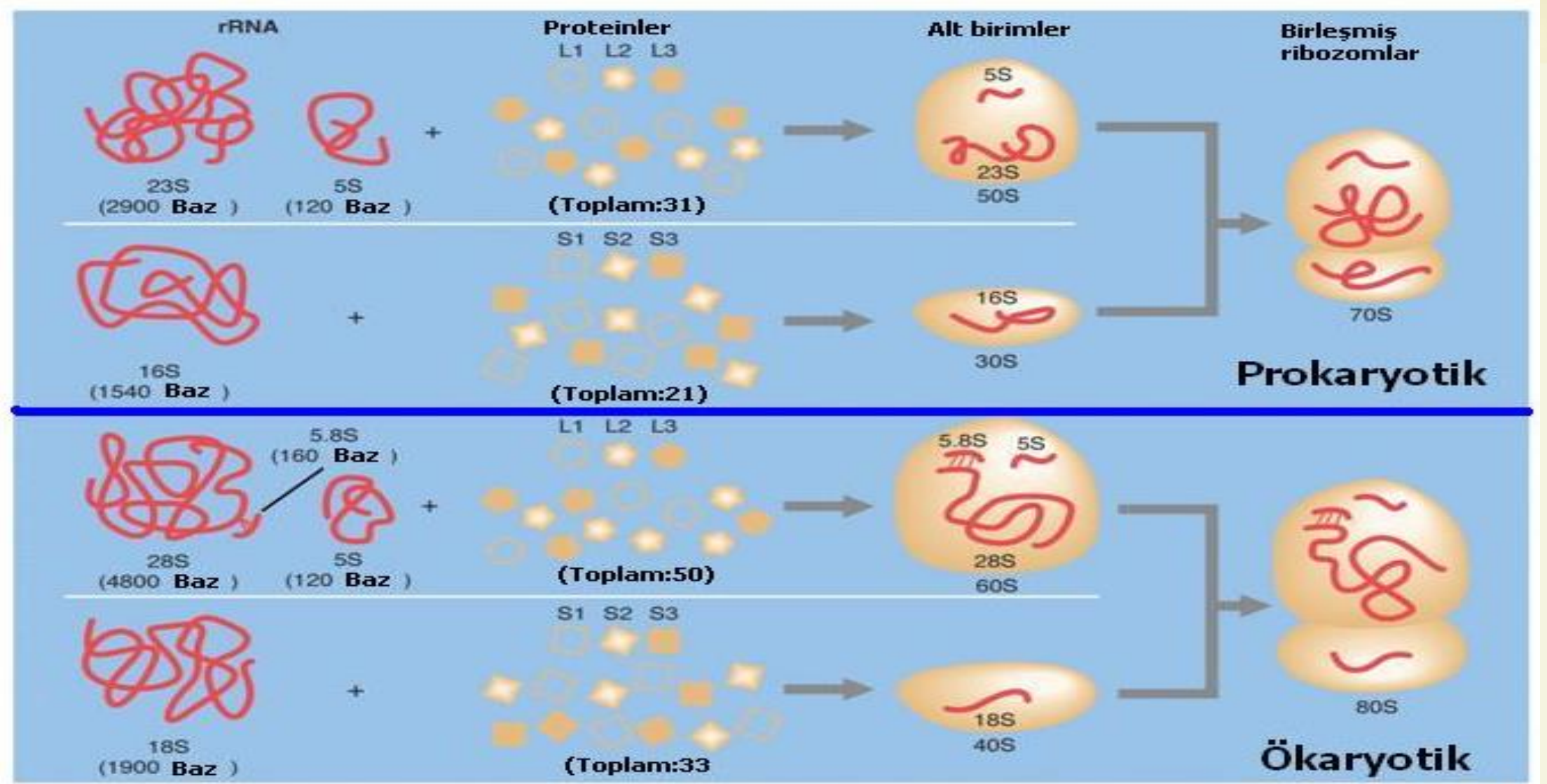
Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.

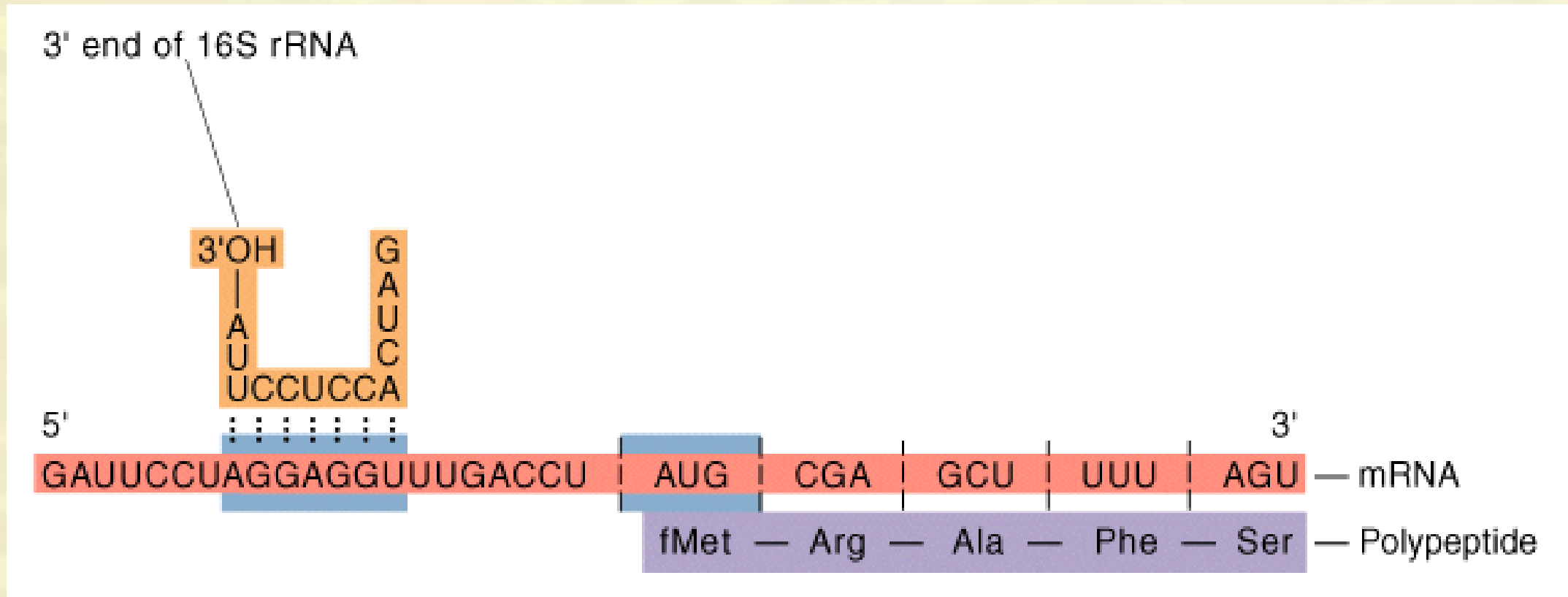


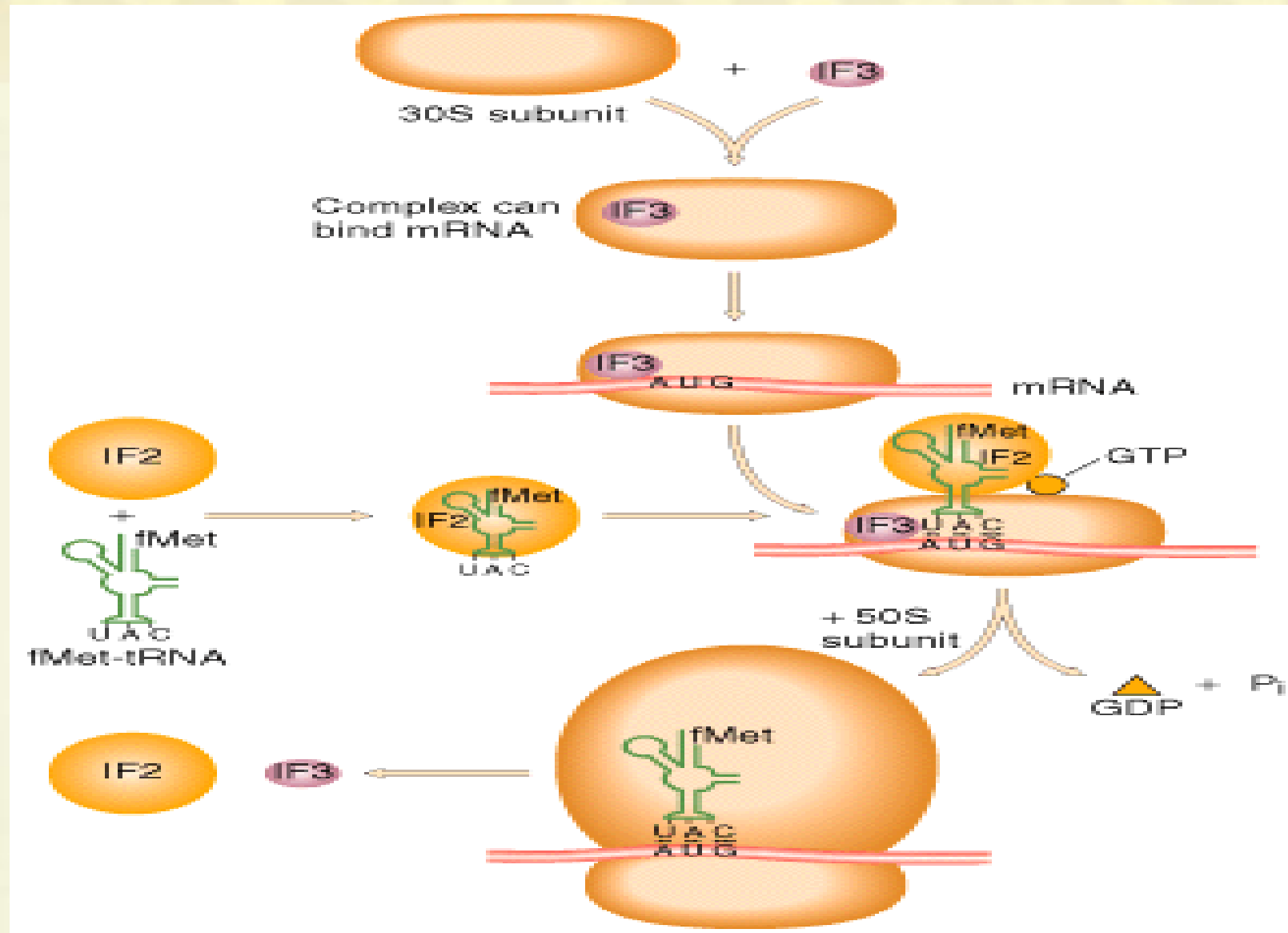


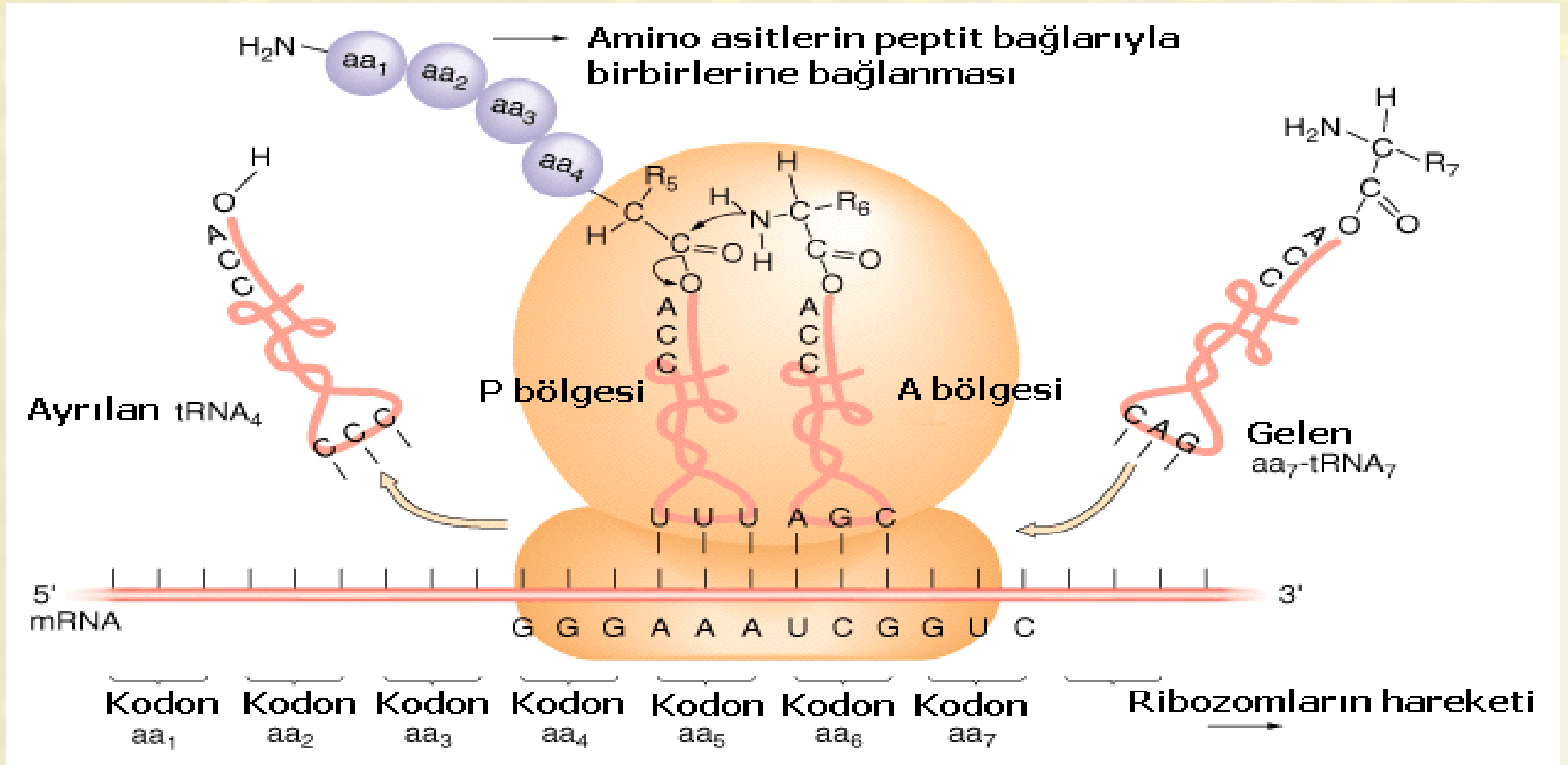
Kodonun ikinci nükleotidi

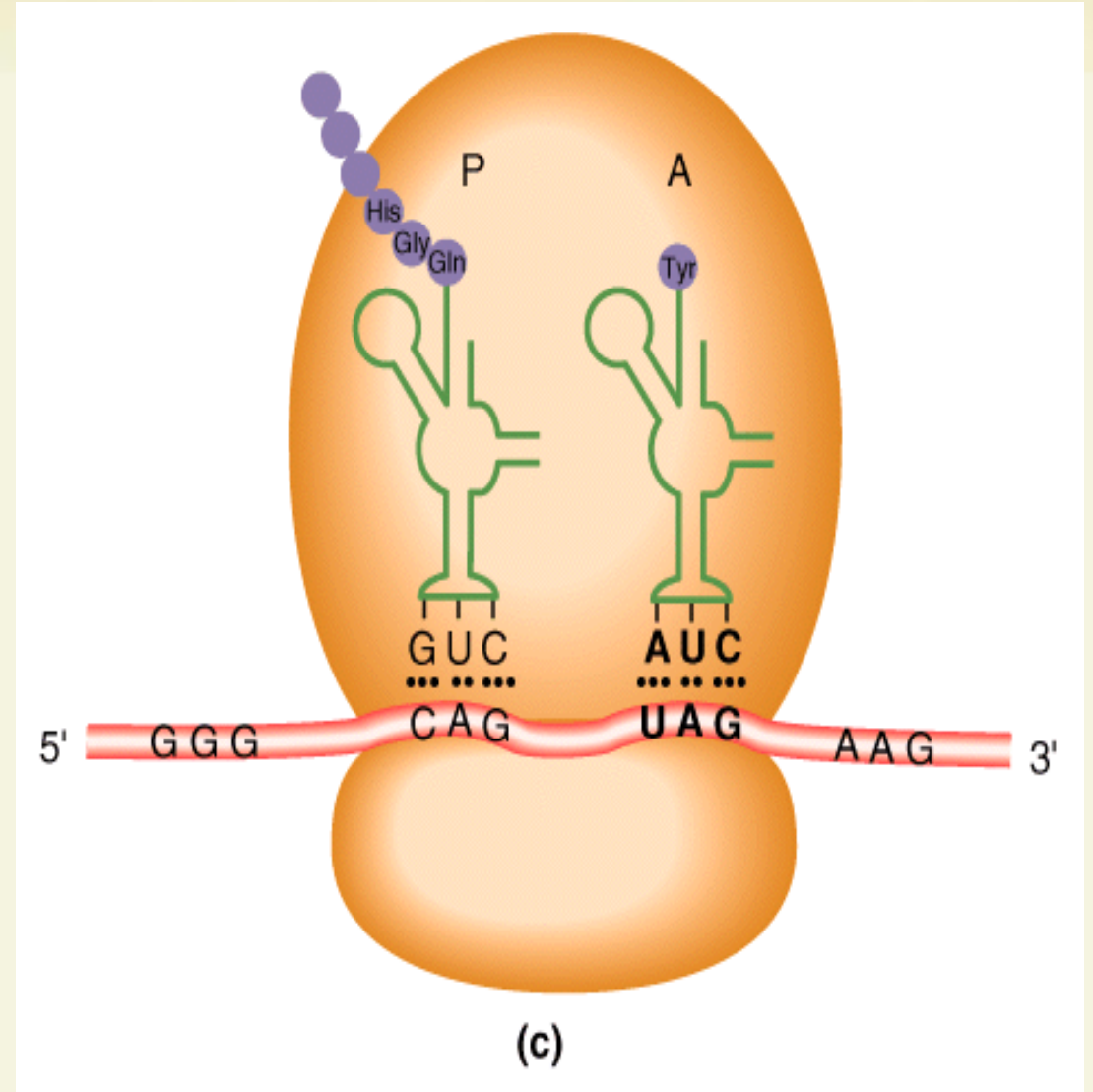
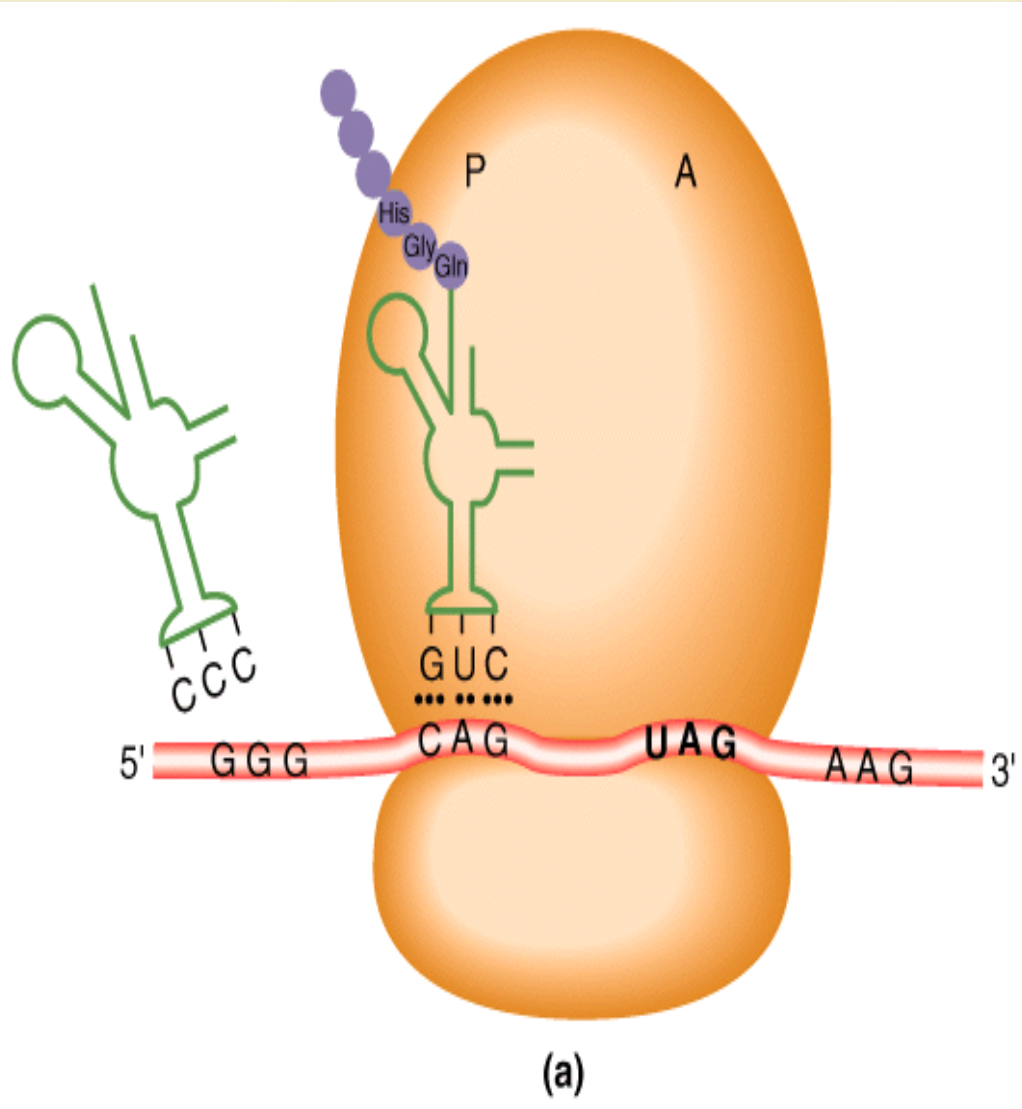
		Kodonun ikinci nükleotidi				
		U	C	A	G	
Kodonun ilk nükleotidi	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp	U C A G
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G
						Kodonun üçüncü nükleotidi

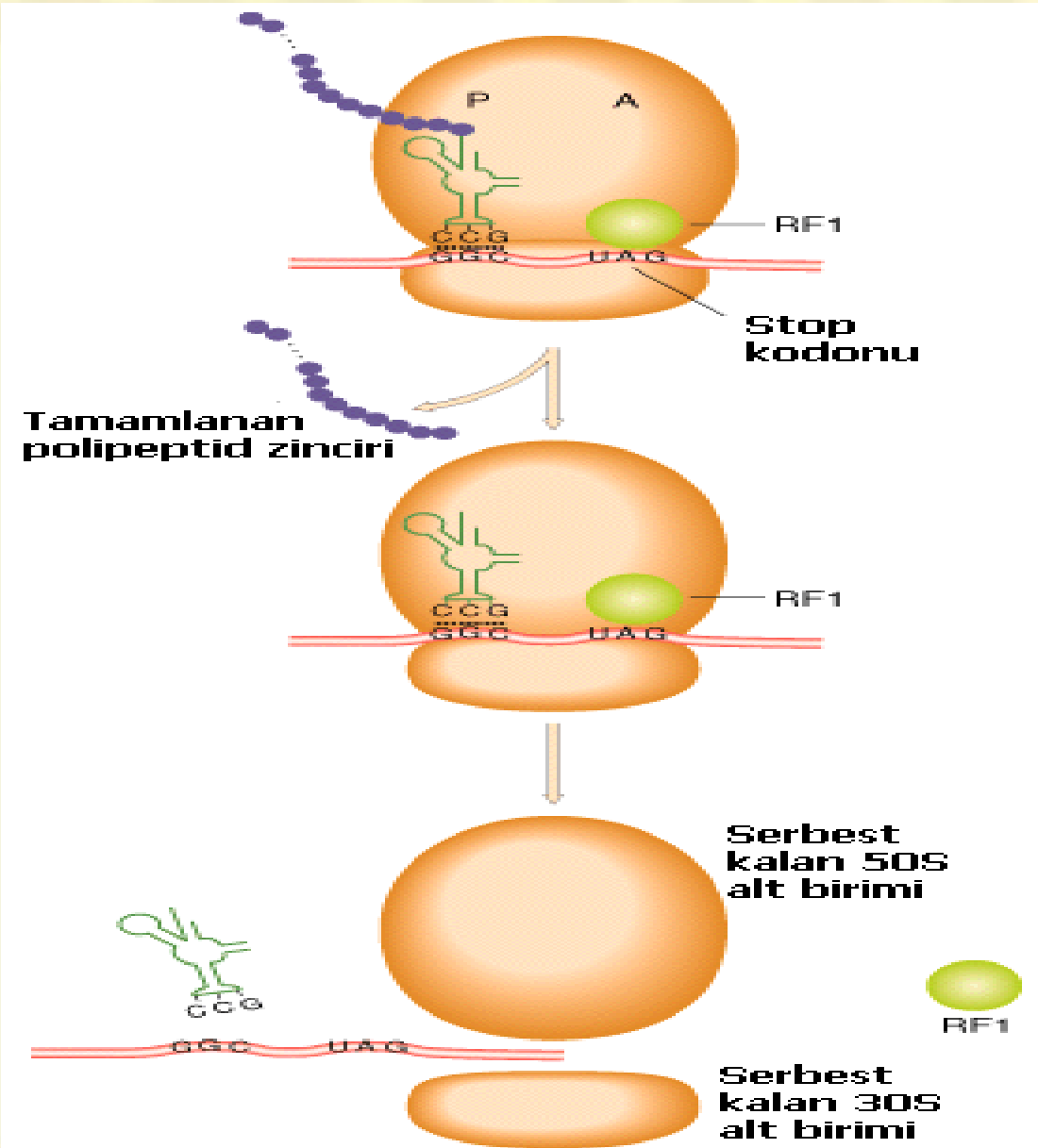


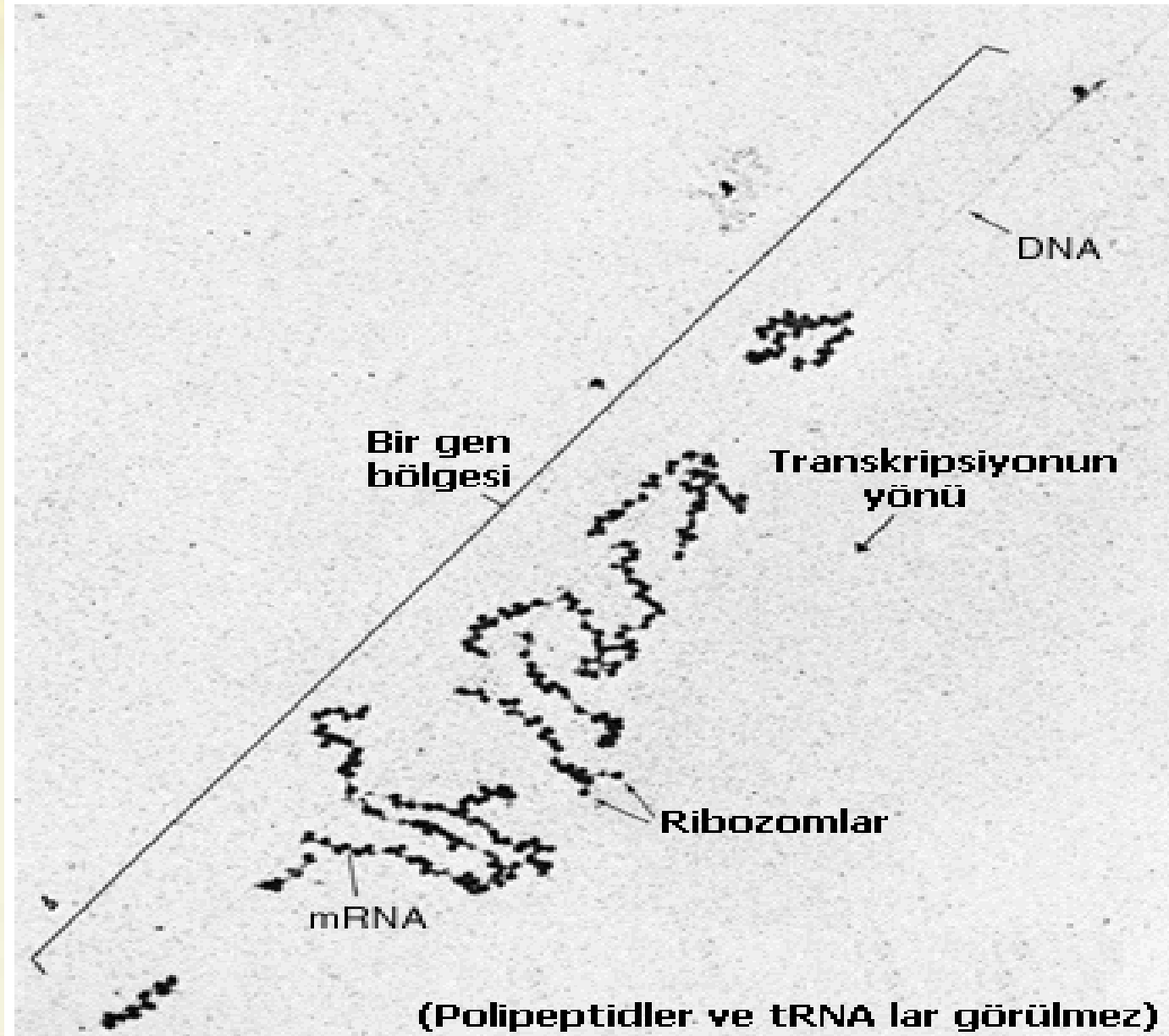






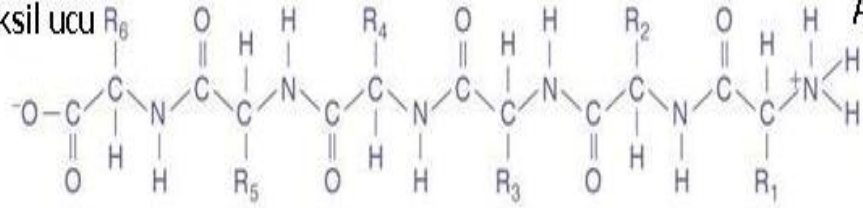




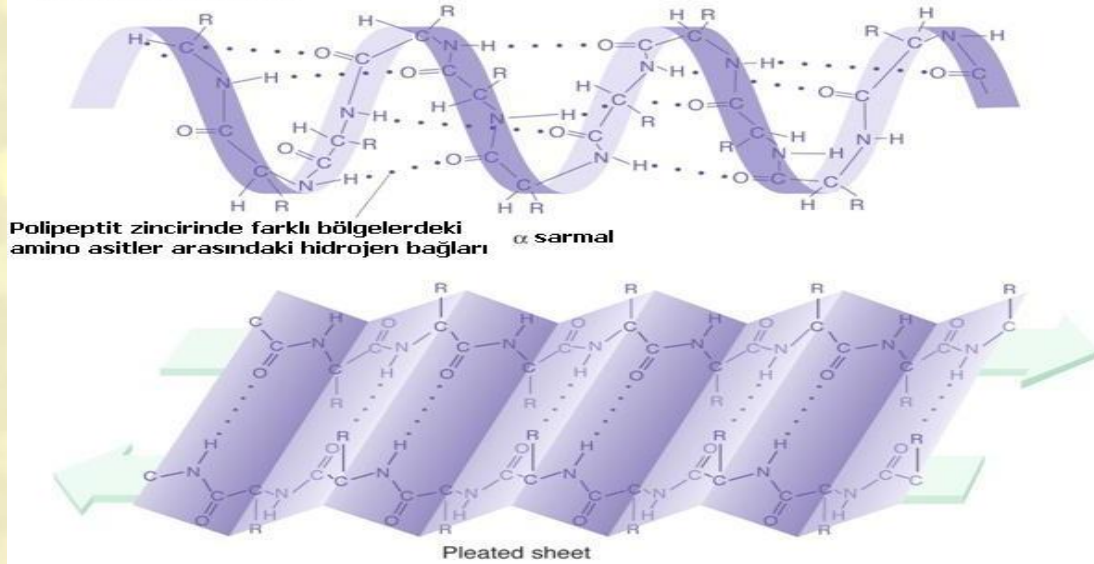


(a) Polipeptitlerin primer yapısı

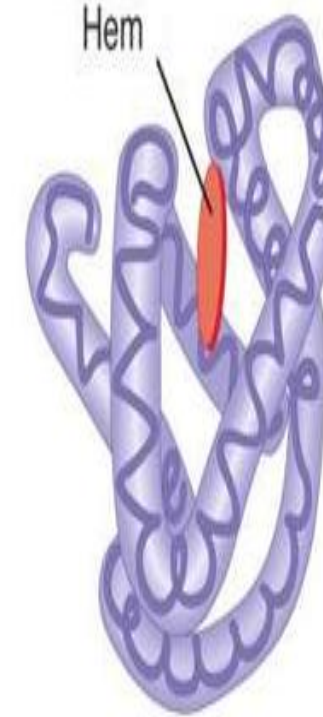
Karboksil ucu R_6 R_5 R_4 R_3 R_2 R_1 Amino ucu



(b) Sekonder yapı

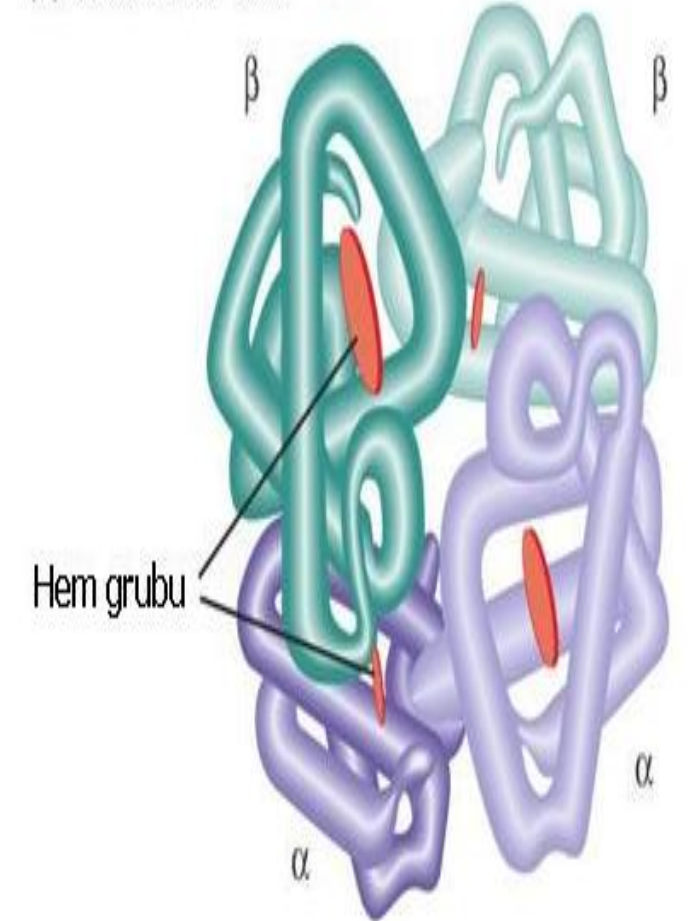


(c) Tersiyer yapı



β polipeptit

(d) Quarterner yapı



BÖLÜM ON ÜÇ

MUTASYONLAR

Mutasyon, bir canlı grubundaki genetik varyasyonun ilk kaynağıdır. Canlılar âleminin oluşumuna ilişkin evrimci görüşler, tek bir başlangıçtan bütün canlıların neşet ettiğini varsayar. Dindar görüşler ise, her türün ayrı halk edildiğine, insanın da Hz. Âdem'den geldiğine inanır. Hangisi olursa olsun, bir canlı grubunun her üyesinin başlangıçta aynı genetik yapıya sahip olduğunu, dolayısıyla başlangıçta bir genetik varyasyon olmadığını düşünmek mantıklıdır. Oysa sonradan farklılıklar ortaya çıkmıştır. Yeryüzünde bir canlı popülasyonu içinde veya aynı türden popülasyonlar arasında görülen işte bu genetik varyasyonun birincil kaynağı, genetik yapıda meydana gelen ve mutasyon denilen kalıtsal değişiklikler ve rekombinasyondur. Mutasyonla farklı lokuslarda meydana gelen yeni alleller, daha önce ele aldığımız rekombinasyon mekanizmalarıyla ebeveynde olmayan yeni allel kombinasyonları olarak bir araya gelir. Böylece mutasyonla meydana gelen yeni tiplerin sayısı, rekombinasyonlarla daha da artar.

Mutasyonlar, tabiatta kendiliğinden, yani bizim bilmediğimiz etkilerle meydana gelebileceği gibi, laboratuvar şartlarında model organizmalarda suni olarak da meydana getirilebilir. Mutasyon meydana getiren etkenlere **mutagen** adı verilir. **Kendiliğinden (tabii)** olarak meydana gelen **mutasyonlar**, hücre içinde replikasyon esnasında gerçekleşen bazı hatalar yüzünden veya DNA'ya zarar veren bazı doku hasarları yüzünden ortaya çıkar. DNA'nın bu tip hasarlardan en çok etkilendiği iki mekanizma **depurinasyon** (bir pürin bazının kaybı) ve **deaminasyon** (bir sitozinin deaminasyonla urasile dönüşmesi gibi) mekanizmalarıdır. Bunların yanında üçüncü bir mekanizma bazların okside olarak zarar görmesidir. Bir diğer mekanizma yer değiştiren (transposable) elementlerin bir DNA dizisine girmesiyle mutasyon olmasıdır. Tabii mutasyonlar deneysel olarak kullanılan bazı mutagenlerin etkisiyle de ortaya çıkabilir, fakat biz bu mutagenlerin hangileri olduğunu bilemeyiz. **Sun'i mutasyonlar** ise, insan tarafından belirli mutagenlerin uygulanmasıyla uyarılmış mutasyonlardır.

Mutasyonlar, büyüklüklerine göre üçe ayrılır: DNA'daki bir gen bölgesindeki (lokustaki) nükleotid dizilişinde meydana gelen değişikliklere **gen mutasyonları**, kromozom yapısındaki değişikliklere **kromozom mutasyonları**, kromozom sayısındaki değişmelere ise **ploidi** denilir. Bazıları, bir kaç kromozomun sayısındaki değişiklikleri de kromozom mutasyonları kapsamında ele almakta, sayısal değişme genomun tamamında, yani bütün kromozomlarda olmuşsa buna da genom mutasyonu demektedir. Bu kitapta birinci tasnif yaklaşımı benimsenmiştir: Bir kromozomda meydana gelen parça azalması veya artması, bir parçanın ters dönmesi gibi yapısal değişiklikler kromozom mutasyonu olarak ele alınmıştır. Ploidi denilen kromozom sayısındaki değişmeler ise, anöploidi¹ ve

¹ İngilizcedeki Euploidy yerine Türkçede öploidi telaffuzunu yazılışta da kullandık.

öplöidi olarak iki alt başlıkta incelenmiş, bir veya birkaç kromozomun sayısındaki değişimlere **anöplöidi**, genom mutasyonlarına ise **öplöidi** denilmiştir.

Kromozom yapısındaki değişiklikler, muhtelif büyüklüklerdeki nükleotid dizisinin kaybı (delesyon), eklenmesi (duplikasyon), ters dönmesi (inversiyon) veya yer değiştirmesi (translokasyon) şeklinde olabilir. Birkaç nükleotid büyüklüğünden bir intron veya ekzon büyüklüğündeki değişikliklere kadar olan değişimler gen mutasyonu kapsamında, bir genden daha büyük segmentler şeklindeki değişiklikler ise kromozom yapısındaki mutasyon kapsamında ele alınır. Tek veya ardıl birkaç baz çiftindeki değişiklikle ortaya çıkan mutasyonlara genellikle **nokta mutasyonları** denir.

XIII.1- Nokta Mutasyonları:

Biraz önce söylendiği gibi, nokta mutasyonları, tek bir baz çiftindeki değişme veya ardıl birkaç baz çiftinde değişme olarak tanımlanır. Nokta mutasyonları içinde tek baz çiftindeki değişimlere **baz mutasyonları** da denir.

Baz değişimleri bir baz yerine başka bir bazın ikamesi (base substitution: **baz ikamesi**) şeklinde veya bir bazın eksilmesi veya eklenmesi (**indel mutations**) şeklinde olur. İndel mutasyonlar, eğer bir kodon demek olan ardıl üç baz çifti veya katları kadar sayıda baz çiftinin eksilip artması şeklinde olmamışsa okuma çerçevesinde bir kayma olacak demektir. Onun için bunlara frame-shift (çerçeve kayması) mutations denilir. Artan veya eksilen üç ardıl baz çifti tam bir kodon olmayabilir; meselâ birisi bir kodondan ikisi de sonraki kodondan olabilir. Bu durumda bile tam bir çerçeve kayması olmaz; sadece o iki kodonda değişme olur; sonraki kodonlar bozulmaz.

Baz İkamesi

Baz ikamesi iki şekilde olabilir: Adenin yerine guanin veya sitozin yerine timin gelmesi aynı cinsten değişme demektir; pürinden pürine veya pirimidinden pirimidine. Buna **geçiş (transition) mutasyonu** denir. Bunun anlaşılacağı gibi dört şekli vardır:

$A \leftrightarrow G$ veya $C \leftrightarrow T$ şeklinde olabilecek değişimler geçiş mutasyonları olarak bilinir.

Bir de değişen bazın formu da farklı olabilir; buna **değişim (transversion) mutasyonu** denir. Bu durumda bir purin pirimidine veya bir pirimidin pürine dönüşür. Bunun da sekiz şekli mümkündür:

$A \leftrightarrow C$; $A \leftrightarrow T$; $G \leftrightarrow C$ veya $G \leftrightarrow T$

İndel mutasyonlar

Bunlar basit olarak bir baz çiftinin eklenmesi (insert) veya düşmesi (delete) şeklinde olur. Bazen de birden fazla *baz* çiftinin düşmesi veya eklenmesi şeklinde olur ki bu durumda bazı genetik hastalıklar ortaya çıkar. Meselâ insanlarda X kromozomu üzerinde bulunan FMR-1 geninin bir bölgesindeki (CGG) üçlü nükleotid tekrarlarının sayısı normal insanlarda 6 ile 54 arasında ortalama 29'dur. Bu sayı 200 ile 1300 arasında olduğu

zaman kırılğan X kromozomu hastalığı ortaya çıkar. Bu hastalığın fenotipik tezahürü tipik zihni bozukluktur. (Griffith ve ark 2008)

Nokta Mutasyonlarının Moleküler Sonuçları:

Baz ikamesi ne gibi fonksiyonel değişmelere yol açar? Fonksiyonel etkisine göre aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde bir isimlendirme yapılır:

Orijinal kodon dizilişi ve karşılık gelen aminoasit dizilişi aşağıdaki gibi olsun.

A C A A A G A G A G G T orijinal dizi
THR LYS ARG GLY

Üçüncü kodonda üçüncü nükleotidin A'dan C'ye değişmesi aminoasitte bir değişiklik yapmaz her iki kodon da (hem AGA hem de AGC) arginin şifresidir. Buna **sinonim veya sessiz (silent) mutasyon** denir. Dikkat edeceğimiz gibi buradaki yapısal değişiklik bir pürin yerine bir pirimidin şeklinde, yani transversion mutasyonu şeklinde olmuştur. Ama baz değişikliği aminoasit değişikliğine yol açmadığı için bu bir sessiz mutasyondur.

A C A A A G A G C G G T sinonim mutasyon
THR LYS ARG GLY

Aşağıdaki durumda ise bir geçiş mutasyonu söz konusudur. Üçüncü kodonun ikinci nükleotidinde G yerine A gelmiştir. Buradaki yapısal değişiklik bir pürin yerine yine bir pürin gelmesi, yani bir geçiş mutasyonudur. Ama burada kodlanan aminoasit değişmiştir. Bu tip fonksiyon etkisi olan mutasyonlara **yanlış kodlama (missense) mutasyonu** diyoruz. Buradaki yanlış kodlama **konservatiftir**, çünkü arginin (ARG) yerine lizin (LYS) gelmesi polipeptit dizisinde fonksiyonel bir değişikliğe yol açmamaktadır; iki aminoasit de polar bazik aminoasitler grubundadır.

A C A A A G A A A G G T missense konservatif mutasyon
THR LYS LYS GLY

Aşağıdaki yanlış kodlama mutasyonu ise **konservatif olmayan** bir mutasyondur. Çünkü burada ikinci nükleotidin G'den T'ye dönüşmesi, kimya olarak farklı bir aminoasit şifresi demektir; arginin (ARG), apolar bir aminoasit olan izolesine (ILE) dönüşmektedir:

A C A A A G A T A G G T missense konservatif olmayan mutasyon
THR LYS ILE GLY

İnsanlarda birçok hastalık, mutasyonla ortaya çıkan genetik bozukluklardan kaynaklanır. Bunlardan, daha önce ele aldığımız (Bakınız Bahis: IX.1.2) alyuvarlarda orak hücre anemisi, konservatif olmayan yanlış kodlama mutasyonuna tipik bir örnektir. HbS geninin ilgili kodonunda (βglobin zincirinin 6. Aminoasidinde) tek bir nükelotid (GAG→GUG) değişimi, polipeptid zincirinde glutamik asit yerine valin bağlanmasına

yol açmakta, bunun sonucunda da hemoglobinin yapısı değişmekte, oksijen kapasitesi azalmakta ve anemi ortaya çıkmaktadır. Mutant hücreler orak şeklinde olduğu için bu hastalığa orak hücre anemisi denilmektedir (Şekil: XIII.1).

Son olarak aşağıdaki mutasyon **anlamsız (nonsense) mutasyon** olarak adlandırılır. Çünkü ikinci kodonda ilk nükleotidin A'dan T'ye dönüşmesi lizin yerine bir stop kodonu oluşmasına sebep olmuştur; burada polipeptit sentezi daha ilk aminoasitten sonra duracaktır.

A C A T A G A G A G G T Nonsense (Anlamsız) Mutasyon
THR STOP

İndel mutasyonların sonuçları daha etkili görünmektedir. İndel mutasyonların genel sonucu tesadüfi bir stop kodonu oluşmazsa, yanlış kodlama olmasıdır. Aşağıdaki örnek baz eklenmesiyle ortaya çıkan duruma bir örnektir. İkinci kodonun başına bir G nükleotidinin gelmesi, nükleotid dizilişinde bir kaymaya, dolayısıyla sonraki bütün aminoasitlerin değişmesine yol açmaktadır.

A C A G A A G A G A G G T Baz Eklenmesi - Missense mutasyon
THR GLU GLU ARG

Aşağıdaki örnek de baz düşmesinin sonuçlarını göstermektedir. İkinci kodonun başındaki A düşünce bütün okuma çerçevesi kaymakta ve görüldüğü gibi yanlış kodlama ortaya çıkmaktadır.

A C A A G A G A G G T ... Baz düşmesi - Missense Mutasyon
THR ARG GLU VAL

XIII.4- Çalışma Problemleri

XII.1. Gametlerinde 30 kromozom bulunan bir hayvanın sırasıyla; yumurtalarında, çift trisomik hatlarında, nullisomik hatlarında ve monosomik hatlarında bulunan kromozom sayısı aşağıdakilerden hangisidir?

- a)15, 28, 32, 31 b)15, 32, 28, 29 c)15, 32, 28, 31
d)30, 58, 62, 61 e)30, 62, 58, 59

XII.2. Aşağıda verilen moleküllerden mutant tip 1 DNA molekülünde meydana gelen mutasyon tipini belirtiniz.

Yabani tip DNA: 5'...GGG AAA CCC GGG TAA...3'

Mutant tip 1 DNA: 5'...GGG AAG CCC GGG TAA...3'

(AAA:Lys., GGG:Gly., CCC:Pro., UUU:Phe., AAG:Lys.)

- a)Transition-Missense mutasyon
b)Transition-Nötral(Silent) mutasyon
c)Transition-Nonsense mutasyon
d)Transversiyon-Missense mutasyon
e)Transversiyon-Nötral(Silent) mutasyon

- XII.3. Sense eksen dizilişi 5'...AAA GGG ATG TTT AAA CCC TAC TAA...3' gibi olan bir DNA molekülünün 5. Kodonunun 1. Nükleotidinde A→T şeklinde bir mutasyon olursa sentezlenecek olan polipeptid aminoasit sırasının ne olması beklenir?
- XII.4. a)Lys.Gly. b)Lys c)Lys.Gly.Met.Phe.
d)Lys.Gly.Met.Phe.Stop
e)Lys.Gly.Met.Phe.Stop.Pro.Tyr.Stop
- XII.5. Aşağıdakilerden hangisi kromozom mutasyonları arasında yer almaz?
a)Delesyon b)Baz insersiyonu c)İnversiyon d)Translokasyon
e)Duplikasyon
- XII.6. Silent (sessiz) mutasyonun tanımı aşağıdakilerden hangisidir?
a)Bir kodondaki mutasyon sonucu o kodonun stop kodonuna dönüşmesi
b)Bir pürin bazının bir pirimidin bazına dönüşmesi
c)Bir kodondaki mutasyon sonucu aminoasit karşılığının değişmesi
d)Bir kodondaki mutasyon sonucu aminoasit karşılığının değişmemesi
e)Bir pirimidin bazının başka bir pirimidin bazına dönüşmesi
- XII.7. Aşağıda verilen moleküllerden mutant tip 2 DNA molekülünde meydana gelen mutasyon çeşitleri nelerdir?
Yabani tip DNA: 5'...GCG AAA CAC GTC TAA...3'
Mutant tip 1 DNA: 5'...GCG TAA CAC GTC TAA...3'
Mutant tip 2 DNA: 5'...GCG AAA CAT GTC TAA...3'
a)Transition-Missense mutasyon
b)Transversiyon-Silent mutasyon
c)Transition-Silent mutasyon
d)Transversiyon-Missense mutasyon
e)Transversiyon-Nonsense mutasyon
- XII.8. Yukarıda verilen soruda mutant tip 1'den sentezlenecek olan aminoasit sırası aşağıdakilerden hangisi olabilir?
a)Ala b)Ala.Stop.His.Val.Stop c)Ala.Stop
d)Ala.Lys.His.Val.Stop e)Ala.Lys.His.Val.
- XII.9. Missense (yanlış anlam) mutasyonun tanımı aşağıdakilerden hangisidir?
a)Bir kodondaki mutasyon sonucu o kodonun stop kodonuna dönüşmesi
b)Bir pirimidin bazının başka bir pirimidin bazına dönüşmesi
c)Bir pürin bazının bir pirimidin bazına dönüşmesi
d)Bir kodondaki mutasyon sonucu aminoasit karşılığının değişmemesi
e)Bir kodondaki mutasyon sonucu aminoasit karşılığının değişmesi
- XII.10. Yumurta hücresinde 12 kromozomu olan bir canlının sırasıyla somatik hücrelerinde, nullisomik hatlarında, çift monosomik hatlarında ve trisomik hatlarında bulunan kromozom sayısı kaçtır?
a)12, 22, 22, 25 b)24, 22, 25, 22 c)12, 24, 25, 22
d)24, 22, 22, 25 e)24, 25, 22, 25

XII.11. Bir kromozom segmentinin yerinden kopup ters dönerek aynı yere yerleşmesi şeklinde tanımlanan mutasyon çeşidi aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Anöploidi b) Nullisomi c) Transition d) İnsersiyon
e) İnversiyon

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.

B Ö L Ü M O N D Ö R T

MUTASYONLAR

Mutasyon, bir canlı grubundaki genetik varyasyonun ilk kaynağıdır. Canlılar âleminin oluşumuna ilişkin evrimci görüşler, tek bir başlangıçtan bütün canlıların neşet ettiğini varsayar. Dindar görüşler ise, her türün ayrı halk edildiğine, insanın da Hz. Âdem'den geldiğine inanır. Hangisi olursa olsun, bir canlı grubunun her üyesinin başlangıçta aynı genetik yapıya sahip olduğunu, dolayısıyla başlangıçta bir genetik varyasyon olmadığını düşünmek mantıklıdır. Oysa sonradan farklılıklar ortaya çıkmıştır. Yeryüzünde bir canlı popülasyonu içinde veya aynı türden popülasyonlar arasında görülen işte bu genetik varyasyonun birincil kaynağı, genetik yapıda meydana gelen ve mutasyon denilen kalıtsal değişiklikler ve rekombinasyondur. Mutasyonla farklı lokuslarda meydana gelen yeni alleller, daha önce ele aldığımız rekombinasyon mekanizmalarıyla ebeveynde olmayan yeni allel kombinasyonları olarak bir araya gelir. Böylece mutasyonla meydana gelen yeni tiplerin sayısı, rekombinasyonlarla daha da artar.

Mutasyonlar, tabiatta kendiliğinden, yani bizim bilmediğimiz etkilerle meydana gelebileceği gibi, laboratuvar şartlarında model organizmalarda suni olarak da meydana getirilebilir. Mutasyon meydana getiren etkenlere **mutagen** adı verilir. **Kendiliğinden (tabii)** olarak meydana gelen **mutasyonlar**, hücre içinde replikasyon esnasında gerçekleşen bazı hatalar yüzünden veya DNA'ya zarar veren bazı doku hasarları yüzünden ortaya çıkar. DNA'nın bu tip hasarlardan en çok etkilendiği iki mekanizma **depurinasyon** (bir pürin bazının kaybı) ve **deaminasyon** (bir sitozinin deaminasyonla urasile dönüşmesi gibi) mekanizmalarıdır. Bunların yanında üçüncü bir mekanizma bazların okside olarak zarar görmesidir. Bir diğer mekanizma yer değiştiren (transposable) elementlerin bir DNA dizisine girmesiyle mutasyon olmasıdır. Tabii mutasyonlar deneysel olarak kullanılan bazı mutagenlerin etkisiyle de ortaya çıkabilir, fakat biz bu mutagenlerin hangileri olduğunu bilemeyiz. **Sun'i mutasyonlar** ise, insan tarafından belirli mutagenlerin uygulanmasıyla uyarılmış mutasyonlardır.

Mutasyonlar, büyüklüklerine göre üçe ayrılır: DNA'daki bir gen bölgesindeki (lokustaki) nükleotid dizilişinde meydana gelen değişikliklere **gen mutasyonları**, kromozom yapısındaki değişikliklere **kromozom mutasyonları**, kromozom sayısındaki değişmelere ise **ploidi** denilir. Bazıları, bir kaç kromozomun sayısındaki değişiklikleri de kromozom mutasyonları kapsamında ele almakta, sayısal değişme genomun tamamında, yani bütün kromozomlarda olmuşsa buna da genom mutasyonu demektedir. Bu kitapta birinci tasnif yaklaşımı benimsenmiştir: Bir kromozomda meydana gelen parça azalması veya artması, bir parçanın ters dönmesi gibi yapısal değişiklikler kromozom mutasyonu olarak ele alınmıştır. Ploidi denilen kromozom sayısındaki değişmeler ise, anöploidi¹ ve

¹ İngilizcedeki Euploidy yerine Türkçede öploidi telaffuzunu yazılıştta da kullandık.

öploidi olarak iki alt başlıkta incelenmiş, bir veya birkaç kromozomun sayısındaki değişimlere **anöploidi**, genom mutasyonlarına ise **öploidi** denilmiştir.

Kromozom yapısındaki değişiklikler, muhtelif büyüklüklerdeki nükleotid dizisinin kaybı (delesyon), eklenmesi (duplikasyon), ters dönmesi (inversiyon) veya yer değiştirmesi (translokasyon) şeklinde olabilir. Birkaç nükleotid büyüklüğünden bir intron veya ekzon büyüklüğündeki değişikliklere kadar olan değişimler gen mutasyonu kapsamında, bir genden daha büyük segmentler şeklindeki değişiklikler ise kromozom yapısındaki mutasyon kapsamında ele alınır. Tek veya ardıl birkaç baz çiftindeki değişiklikle ortaya çıkan mutasyonlara genellikle **nokta mutasyonları** denir.

XIV.1- Kromozom Sayısındaki Mutasyonlar (Ploidi)

Kromozom sayısındaki değişimler iki alt başlıkta incelenir: Ökaryotik bir canlının sahip olduğu kromozomların tamamı onun genomunu oluşturur. Bir kromozom takımına (her kromozomdan bir tane) sahip canlılara haploid, iki kromozom takımına sahip canlılara diploit dendiğini daha önceden biliyorsunuz. Ploidi terimi bir canlının sahip olduğu kromozom takımındaki kromozom sayısı ile ilgili bir terimdir. Kromozomlardan bir veya iki tanesindeki sayısal değişikliklere **anöploidi (aneuploidi)**, kromozom takımının (genomun) sayısındaki değişimlere **öploidi (euploidi)** denir.

XIV.1.1- Anöploidi

Örnek olarak *Drosophila melanogaster* normal olarak bir kromozom takımında $n=4$ kromozoma sahiptir. Buna göre Diploit normal bir sineğin somatik hücrelerinde $2n=8$ kromozom bulunur. Terminoloji aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Monosomi: $2n-1$ Sirke sineğinde 7, insanda 45 kromozom. Eğer iki kromozomda birer kromozom eksilmişse buna **çift monosomi** ($2n-1-1$) denir. Sirke sineğinde 6, insanda 44 kromozom. İnsanda X kromozomundan bir tane olmasıyla ortaya çıkan Turner sendromu buna örnek teşkil eder.

Nullisomi: $2n-2$. Takımdan bir kromozom çiftinin eksilmesi. Sirke sineğinde 6, insanda 44. Çift monosomi ile Nullisomi aynı kromozom sayısı ile gösterilmekle beraber, aralarındaki farka dikkat ediniz.

Trisomi: $2n+1$. Takımda diğerlerinden 2'şer tane, ama bir kromozomdan 3 tane olması hali. Sirke sineğinde 9, insanda 47 kromozom olması hali. İnsanda Down sendromu (+21) bu durumda ortaya çıkar (Şekil: XIV.2). Klenefelter sendromu (XXY) diğer bir örnektir. $2n+1+1$ çift Trisomi de bazı canlılarda karşılaşılan bir mutasyondur.

XIV.1.2- Öploidi

Monoploidi: Bunlarda tek bir kromozom takımı (her kromozomdan bir tane) vardır. Diploit canlıların gametleri de böyledir, ancak bunlara haploit denir. Haploit aslında normalin yarısı kadar anlamında kullanılır. Meselâ biraz sonra göreceğimiz tetraploit

canlılarda 4 kromozom takımı vardır; bunların gametlerinde 2n kromozom takımı vardır, yani bu gametler monoploit değildir ama haploittir. Haploit anter kültürleri ıslah çalışmalarında yararlı monoploitler elde etmek için geliştirilir.

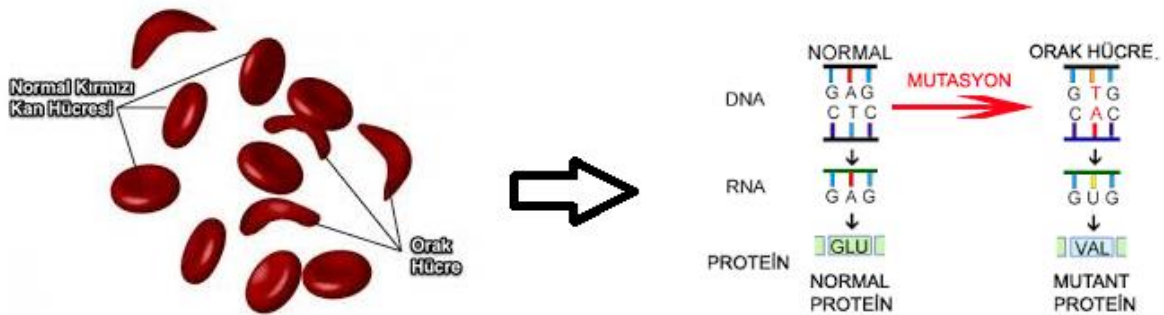
Triploidi: Her kromozomda 3 taneye (3n) sahip olan canlılara triploit denir. Bunlar sterildir. Çekirdeksiz muz ve karpuz bu steril tiploitlere örnek teşkil eder.

Tetraploidi: Her kromozomdan 4 taneye (4n) sahip olan canlılara tetraploit denir.

Burada bir de **alloploiploidi** ve **autoploiploidi** terimlerinden bahsetmekte yarar vardır. Aynı türe ait kromozom takımından 3 ve daha fazlasına sahip canlılara autoploiploit, en az iki farklı taksonomik grubun kromozom takımları bir araya gelmiş canlılara alloploiploit denir. Tetra- ve heksaploit buğday türleri alloploiploidi örnekleridir. *Triticum aestivum* (ekmeklik heksaploit buğday, $(3*2n=6n=42, n=7)$ ile *Secale cereale* (çavdar, $2n=14$) melezlemesinden elde edilen Triticale de ($2n=2*(21+7)=56$), böyle bir alloploittir.

Genel olarak öploidi, bitkilerde ekonomik değeri yüksek olan hatlar geliştirmekte başvurulan bir yoldur. Özeldede autoploiploit yetiştiriciliğine örnekler bitkilerde çoktur. Meselâ tetraploit üzüm buna örnektir.

Mutasyon başlığı altında son olarak kanserden de bahsetmek gerekir. Eşey hücreleri yanında somatik hücrelerdeki DNA'nın da hasar görmesi, gelecek nesillere geçmeyen bir mutasyon olarak düşünülebilir. Bazı kanser türleri bu tip somatik hücredeki DNA hasarlarından, göğüs kanseri gibi bazıları da kalıtsal olarak bir gendeki mutasyondan kaynaklanabilmektedir.



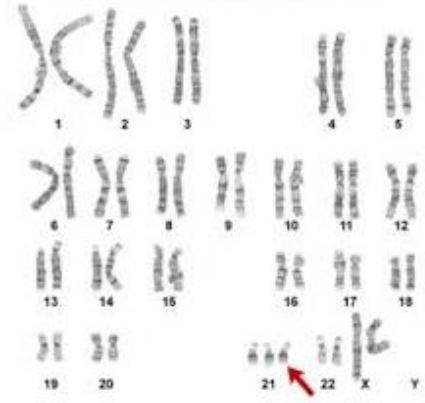
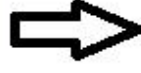
Şekil: XIV.1- Orak Hücre Anemisi (Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları)

BÖLÜM 14

ZZT204 GENETİK DERSİ

14. Hafta Ders Notları

Kaynak: Prof. Dr. Orhan KAVUNCU (2020). Genetik Ders Notları



Şekil: XIV.2- İnsanlarda Down Sendromu (Yıldız, M.A. 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları)

XIV.4- Çalışma Problemleri

XII.1. Gametlerinde 30 kromozom bulunan bir hayvanın sırasıyla; yumurtalarında, çift trisomik hatlarında, nullisomik hatlarında ve monosomik hatlarında bulunan kromozom sayısı aşağıdakilerden hangisidir?

- a)15, 28, 32, 31 b)15, 32, 28, 29 c)15, 32, 28, 31
d)30, 58, 62, 61 e)30, 62, 58, 59

XII.2. Aşağıda verilen moleküllerden mutant tip 1 DNA molekülünde meydana gelen mutasyon tipini belirtiniz.

Yabani tip DNA: 5'...GGG AAA CCC GGG TAA...3'

Mutant tip 1 DNA: 5'...GGG AAG CCC GGG TAA...3'

(AAA:Lys., GGG:Gly., CCC:Pro., UUU:Phe., AAG:Lys.)

- a)Transition-Missense mutasyon
b)Transition-Nötral(Silent) mutasyon
c)Transition-Nonsense mutasyon
d)Transversiyon-Missense mutasyon
e)Transversiyon-Nötral(Silent) mutasyon

XII.3. Sense eksen dizilişi 5'...AAA GGG ATG TTT AAA CCC TAC TAA...3' gibi olan bir DNA molekülünün 5. Kodonunun 1. Nükleotidinde A→T şeklinde bir mutasyon olursa sentezlenecek olan polipeptid aminoasit sırasının ne olması beklenir?

- XII.4. a)Lys.Gly. b)Lys c)Lys.Gly.Met.Phe.
d)Lys.Gly.Met.Phe.Stop
e)Lys.Gly.Met.Phe.Stop.Pro.Tyr.Stop

XII.5. Aşağıdakilerden hangisi kromozom mutasyonları arasında yer almaz?

- a)Delesyon b)Baz insersiyonu c)İnversiyon d)Translokasyon
e)Duplikasyon

XII.6. Silent (sessiz) mutasyonun tanımı aşağıdakilerden hangisidir?

- a)Bir kodondaki mutasyon sonucu o kodonun stop kodonuna dönüşmesi
b)Bir pürin bazının bir pirimidin bazına dönüşmesi
c)Bir kodondaki mutasyon sonucu aminoasit karşılığının değişmesi
d)Bir kodondaki mutasyon sonucu aminoasit karşılığının değişmemesi
e)Bir pirimidin bazının başka bir pirimidin bazına dönüşmesi

XII.7. Aşağıda verilen moleküllerden mutant tip 2 DNA molekülünde meydana gelen mutasyon çeşitleri nelerdir?

Yabani tip DNA: 5'...GCG AAA CAC GTC TAA...3'

Mutant tip 1 DNA: 5'...GCG TAA CAC GTC TAA...3'

Mutant tip 2 DNA: 5'...GCG AAA CAT GTC TAA...3'

- a)Transition-Missense mutasyon
b)Transversiyon-Silent mutasyon
c)Transition-Silent mutasyon
d)Transversiyon-Missense mutasyon

e)Transversiyon-Nonsense mutasyon

XII.8. Yukarıda verilen soruda mutant tip 1'den sentezlenecek olan aminoasit sırası aşağıdakilerden hangisi olabilir?

- a)Ala b)Ala.Stop.His.Val.Stop c)Ala.Stop
d)Ala.Lys.His.Val.Stop e)Ala.Lys.His.Val.

XII.9. Missense (yanlış anlam) mutasyonun tanımı aşağıdakilerden hangisidir?

- a)Bir kodondaki mutasyon sonucu o kodonun stop kodonuna dönüşmesi
b)Bir pirimidin bazının başka bir pirimidin bazına dönüşmesi
c)Bir pürin bazının bir pirimidin bazına dönüşmesi
d)Bir kodondaki mutasyon sonucu aminoasit karşılığının değişmemesi
e)Bir kodondaki mutasyon sonucu aminoasit karşılığının değişmesi

XII.10. Yumurta hücresinde 12 kromozomu olan bir canlının sırasıyla somatik hücrelerinde, nullisomik hatlarında, çift monosomik hatlarında ve trisomik hatlarında bulunan kromozom sayısı kaçtır?

- a)12, 22, 22, 25 b)24, 22, 25, 22 c)12, 24, 25, 22
d)24, 22, 22, 25 e)24, 25, 22, 25

XII.11. Bir kromozom segmentinin yerinden kopup ters dönerek aynı yere yerleşmesi şeklinde tanımlanan mutasyon çeşidi aşağıdakilerden hangisidir?

- a)Anöploidi b)Nullisomi c)Transition d)İnversiyon
e)İnversiyon

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.

MUTASYON

Genotipte meydana gelen ani ve kararlı değişikliklere **mutasyon** diyoruz.

Bireyin, kalıtsal özelliklerinin ortaya çıkmasını sağlayan [genetik şifre](#), herhangi bir nedenden dolayı ([X ışını](#), [radyasyon](#), [ultraviyole](#), bazı [ilaç](#) ve kimyasallar, ani sıcaklık değişimleri vb. maddelerle) bozulabilir. Bu durumda [DNA](#)'nın sentezlediği [protein](#) veya [enzim](#) bozulur. Böylece canlının, proteinden dolayı yapısı, enzimlerinden dolayı metabolizması değişebilir. Bir gen mutasyona uğradıktan sonra kararlı hale gelir ve tekrar eski haline dönmek için herhangi bir eğilim göstermez.

Mutasyonun gözlenebilen bir etki olmadan ortaya çıkması çok az gözlenen bir olgudur. Daha çok çevreden gelen kimyasal ya da fiziksel etkiler nedeniyle olur. Bir dış etkinin mutasyona yol açabilmesi (mutajen olması) için hücre içine girip etkinliğini gösterebilmesi gerekir. Örneğin Güneş'in morötesi ışınları, girim gücü düşük olduğu için yalnızca deri hücrelerinde somatik mutasyona yol açabilirken, girim gücü yüksek olan [X ışınları](#) ya da [atom bombası](#) ışınları, tohumsal mutasyona yani nesilden nesile aktarılabilen mutasyona yol açabilen çok güçlü etkenlerdir. Bu tür mutasyonların birçok örneği yakın zamanda [Çernobil](#) patlaması sonucunda çevredeki birçok canlı türünde gözlenmiştir. Günümüzde bile bu patlama sonrası etrafa saçılan radyoaktif maddelerin neden olduğu somatik mutasyonların görünür sonuçları vardır. Halen Rusya ve Karadeniz Bölgesi'ndeki kanser oranları çok yüksektir.

Mutasyonun diğer bir sonucu da hücre bölünmesindeki kontrol mekanizmasını ortadan kaldırabilmesidir. Bunun bilinen en tehlikeli sonucu ise hücrenin kontrolsüz bölünmesi yani [kanserdir](#).

Mutasyonlar çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir.

Sınıflandırmalardan biri şöyledir:

- **Spontan (kendiliğinden) mutasyonlar:** Herhangi bir insan faktörü olmaksızın doğal olarak meydana gelen mutasyonlardır. Bu tip mutasyonlar genetik varyasyonun temel kaynağıdır.
- **İndüklenebilir (uyarılabilir) mutasyonlar:** Herhangi bir mutagen yardımıyla meydana gelen mutasyonlardır. Mutasyon meydana getiren faktörlere **mutagen** diyoruz. Örn: kimyasal maddeler, ışınlar, radyasyon vb.

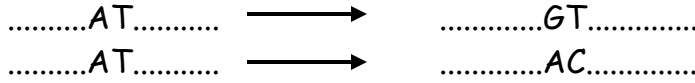
Bir başka sınıflandırma da şöyledir:

- **Gen (nokta) mutasyonları:** DNA molekülü seviyesinde bir baz çiftini ilgilendiren değişikliklere gen ya da nokta mutasyonları diyoruz.
- **Kromozom mutasyonları:** bir kromozomun belirli bir bölgesinde ya da tamamında meydana gelen değişikliklere denir. Kromozom mutasyonları bazen, kromozom sayısında da değişiklik oluşturabilirler. Örneğin insanlarda 21 numaralı kromozomdan 3 tane olması halinde "down sendromu" ortaya çıkar.
- **Genom mutasyonları:** kromozom setlerinin sayısında farklılıklar olmasıdır.

Gen (Nokta) Mutasyonları:

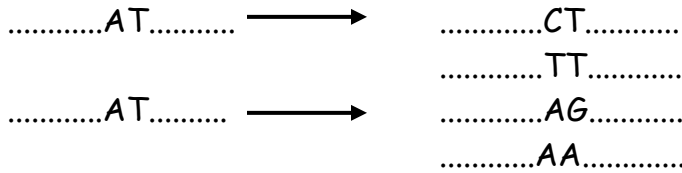
- a) **Transition:** DNA molekülündeki bir pürin bazın bir başka pürin baza ya da bir pirimidin bazın bir başka pirimidin baza dönüşmesidir.

Örnek:



- b) **Transversiyon:** DNA molekülündeki bir pürin bazın bir pirimidin baza, veya bir pirimidin bazın bir pürin baza dönüşmesidir.

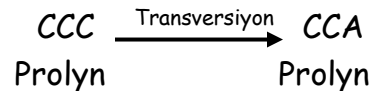
Örnek:



Mutasyonları protein seviyesinde sınıflandırmak da mümkündür:

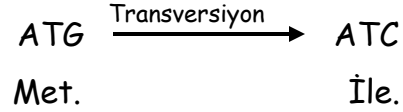
- **Neutral Mutasyonlar:** Bir amino asidi kodlayan bir kodonda meydana gelen değişiklik sonucunda yine aynı amino asit kodlanıyorsa bu tip mutasyonlara Neutral (anlamı değiştirmeyen) mutasyon denir.

Örnek:



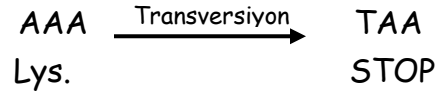
- **Missense Mutasyon:** Herhangi bir amino asidi kodlayan bir kodonda meydana gelen değişiklik sonucunda farklı bir amino asidi kodlayan bir kodon meydana gelmişse bu tip mutasyonlara missense (anlamı değiştiren) mutasyonlar diyoruz.

Örnek:



- **Nonsense Mutasyon:** herhangi bir amino asidi kodlayan bir kodonda meydana gelen bir değişiklik o kodon, bir amino asidi kodlamaz hale gelmişse, yani amino asit anlamı yoksa, yani STOP kodonu olmuşsa, bu tip mutasyona Nonsense (anlamsız) mutasyon diyoruz.

Örnek:



Bu bilgiler dahilinde Gen (nokta) mutasyonlarını 3'e ayırabiliriz:

- **Delesyon:** DNA molekülündeki parça ya da baz değişimidir.

5'.....AAA TTT GGG CCC ATG TAA.....3' (Yabani Tip)
Lys. Phe. Gly. Pro. Met. STOP

3.kodonun 2. nükleotidinde bir delesyon meydana gelirse;

5'.....AAA TTT GGC CCA TGT AA.....3' (mutant)
Lys. Phe. Gly. Pro. Cys.

Görüldüğü gibi bu mutant DNA parçasında STOP kodonu yoktur, dolayısıyla yeni bir STOP kodonuna rastlayana kadar amino asit sentezine devam edecektir. Dolayısıyla fenotip değişebilir. DNA molekülünde nükleotitlerin sırasında meydana gelecek her değişiklik mutlaka fenotipi değiştirecek diye bir kural yoktur.

- **İnsersiyon:** iki nükleotit arasına bir ya da daha fazla nükleotit ekleniyorsa buna insersiyon diyoruz.

5'.....AAA TTT GGG CCC ATG TAA.....3' (Yabani Tip)
Lys. Phe. Gly. Pro. Met. STOP

İkinci kodonun 1. ile 2. nükleotitleri arasında Sitozin insersiyonu olursa;

5'.....AAA TCT TGG GCC CAT GTA T.....3' (mutant)
Lys. Ser. Trp. Ala. His. Val.

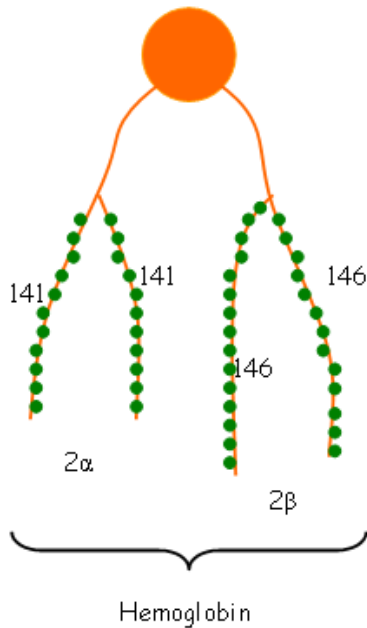
- **Dublikasyon:** Bir kodonun ardışık olarak tekrarlanmasıdır.

5'.....AAA TTT GGG CCC ATG TAA.....3' (Yabani Tip)
Lys. Phe. Gly. Pro. Met. STOP

5'.....AAA TTT GGG CCC CCC ATG TAA.....3' (mutant)
Lys. Phe. Gly. Pro. Pro. Met. STOP

En az 1000 nükleotitten oluşan kromozom bölgesine gen diyoruz.

Mutasyona uğrayabilecek en küçük birime **muton** denir, bu da karşılıklı bir çift nükleotit demektir.

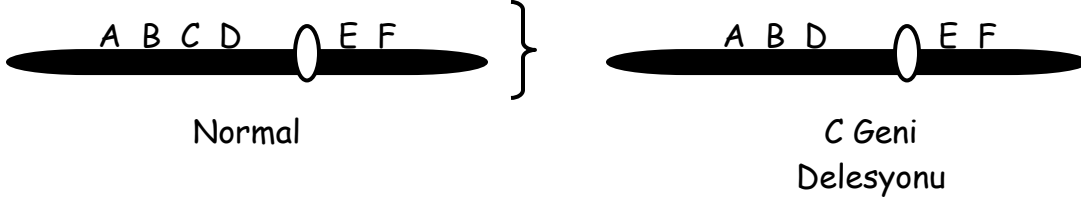


1	2	3	4	5	6	574	HbA (Normal)
1	2	3	4	5	6	574	HbS (mutant [Anemi])

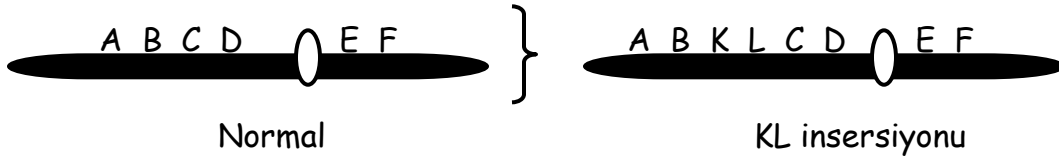
Bir hemoglobinin normal mi yoksa Orak hücre anemisine yol açacak şekilde mutant mı olacağı 574 tane amino asitten yalnızca altıncısı ile belirlenir. İşte nokta mutasyonları bu yüzden önemlidir.

Kromozom Mutasyonları:

➤ Delesyon:



➤ İnsersiyon:



➤ İnversiyon:



➤ Dublikasyon:



- **Translokasyon:** Homolog olmayan kromozomlar arasındaki parça değişimine translokasyon diyoruz.

Genom Mutasyonları:

Bir canlının sahip olduğu farklı kromozom setlerine genom diyoruz.



$2n = 8$ (Diploid) (2 genom)

Normal Canlı



$2n-1 = \text{monosomi}$
(insanlarda olursa Turner Sendromu)

Mayoz sırasında ayrılmama; [eşey kromozomlarından](#) her ikisinin de diğer gruba gitmiş olmasıyla yumurta ya da spermde X ya da [Y kromozomunun](#) bulunmaması. Karyotipi 45,X (ya da 45,X0) olarak gösterilir. Bu grup, Turner sendromu içinde %50'lik yer kaplar.

Turner sendromluların [fenotipi](#) dişi olarak görülür fakat; [eşey organları](#) ve eşey hücreleri gelişmez. Kısır bireylerdir. Turner sendromlu bireylerde doğuştan [böbrek](#) rahatsızlıkları, [kalp](#) anomalileri, [kistik higroma](#) en çok görülen hastalıklardır. Zeka seviyeleri normalden düşük bireylerdir.



$2n-1-1 = \text{çift monosomi}$



$2n-2 = \text{nullisomi}$



$2n+1 = \text{trisomi}$

İnsanlarda;

(47, +21) Down Sendromu

(47, +18) Edwards Sendromu

(47, +13) Patau Sendromu

(44+XXX) Süper dişi

(44+XXY) Klinefelter sendromu

(44+XYY) Süper erkek



$2n+1+1 = \text{çift trisomi}$

Down Sendromu

Down sendromu sık sık zihinsel kavramadaki bozukluklar ve fiziksel gelişimin tipik yüz görünümü gibi farklı olmasıyla ilişkilendirilir. Çoğunlukla orta seviyeli öğrenme güçlüğü gibi sorunlar taşır.

Down sendromu [gebelik](#) sırasında ya da doğumda tanımlanabilen bir rahatsızlıktır. Down sendromuna her 800 ile 1000 [doğumda](#) 1 oranında rastlanır; istatistikler anne yaşının artışıyla bu oranın yükseldiğini göstermiştir, diğer etkenlerin payı küçüktür.

Edwards sendromu ya da **Trizomi 18**, her 1000 canlı doğumda 0,3 oranında görülme sıklığı ile **Trizomi 21**'den sonra en sık rastlanan **kromozom anomalisidir**. İleri anne yazısı en önemli risk faktörü olmakla birlikte daha genç anne adaylarında da görülebilmektedir. Ciddi **psikomotor** ve bir çok sistemi ilgilendiren konjenital anomaliler içerir.^[1]

Bu anomalinin rastlandığı gebeliklerin % 95'i daha **doğum** aşamasına gelmeden bebeğin ölümü ile sonuçlanırken, doğan çocukların da %5 ile %10'u bir yılın üzerinde yaşayabilmektedirler.^[1]

Patau sendromu ya da **Trizomi 13**, görülme sıklığı 10.000 canlı doğumda bir görülen bir **kromozomal anomalidir**.^[1]

Etkilenen bebeklerin yaşam süresi bu kromozom anomalisi nedeniyle kısadır. Eşlik eden semptom ve bulguların oranı ve şiddeti ise olaydan olaya değişkenlik gösterir. Bununla beraber etkilenen **yenidoğan** çocuklarda kafatası ve yüz bölgesi anormalliklerine; **kalp**, **böbrek**, **mide** rahatsızlıklarına; ve/veya diğer fiziksel bazı anormalliklere rastlanır.^[1]

Süper dişi

Kadınlarda normalde cinsiyeti belirleyen kromozomlar olarak iki xx kromozomu bulunur. Fakat bazı durumlarda ayrılmamadan dolayı iki tane x kromozomu taşıyan yumurta hücresi x kromozomu taşıyan sperm hücresi ile döllenebilir. Bu durumda üç tane x taşıyan 47 kromozomlu bireyler oluşur. Bunlar normal görünümündedir ve genelde **doğurgan değillerdir**. Zeka geriliği xx taşıyan bireylere göre iki defa daha fazladır.

Birçok kadın fazladan x taşıdığıının farkında olmadan yaşar. Canlı doğan her 1200 kız çocuğunda bu özelliğe rastlanır.

Klinefelter sendromu

[Hücre bölünmesi](#) sırasında eşey kromozomlarından [X](#)'in ayrılmaması durumundan kaynaklanan bir sendromdur. İki tane [X kromozomu](#) taşıyan bir [yumurta](#) hücresinin normal bir [sperm](#) ile döllenmesiyle meydana gelir. Normal [karyotipte 46, XY](#) olması gereken bireyin, Klinefelter sendromunda **47, XXY** şeklinde karyotipi vardır.

Bu durumdaki kişiler genellikle erkek birey olarak görülür. Uzun kol ve bacakları, kadınımsı kalça çıkıntıları ilk olarak göze çarpan özellikleridir. [Testisleri](#) küçük, kadınımsı göğüs ([jinekomasti](#)) ve [kas](#) gelişimleri vardır. Sesleri erkeklere nazaran daha incedir. Sakal ve bıyık gelişimleri çok az, vücut kıllanmaları kadınımsı görünümde dir. **kısır** bireylerdir.

Canlı erkek doğan bireylerin 500 ya da 1000'inde 1 oranla görülür.

Süper erkek

Erkek bireyde [gamet](#) oluşumu sırasında [mayozun](#) ikinci evresinde [Y kromozomlarının](#) ayrılmamasıyla **YY** kromozomu taşıyan [sperm](#)ler oluşabilir. Eğer bu sperm normal bir [yumurta hücresini](#) döllerse, embriyo 44+**XXY** [kromozom](#) setini taşır. Birey, **47, XYY** karyotipli olarak doğar.

Yaklaşık, her 1000 canlı doğumdan birinde **47, XYY karyotipli** bebekler doğar.

Genellikle uzun boyluluk dışında herhangi bir morfolojik değişim görülmez. Boy ortalamaları, normalin yaklaşık 7 cm'in üzerindedir. Gelişme geriliği ve davranış sorunları vardır. Zeka gerilikleri yoktur. Normal doğurganlıkta ve [testesteron](#) seviyesindedirler. . Seri cinayet sanıklarının ve suç işlemeye eğilim gösteren kişilerin 1/25'inin, bu kromozom setine sahip oldukları ortaya çıkmıştır. Daha çok Amerika'da ki hapisanelerden yapılan incelemelerden sonra normal insanlara nazaran daha suça eğilimli olduklarına yönelik bir inanış olsa da yapılan istatistik alanının incelemeleri saptırdığı düşünülmektedir, bunun yanında genel olarak bu sendroma sahip çocuklar okul çağlarında öğrenme güçlüğü çekmekte ve yaklaşık %50 si öğrenim sırasında destek almaktadır.

Kalıtıma göre ayrım

Germ hattı mutasyonları

[Yumurta](#) veya [sperm](#) ya da bunların öncüleri ile ilişkili olan ve [germ hattı](#) üzerinden [gelecek nesillere](#) aktarılan mutasyonlardır. Bu mutasyonlar bir nesilden gelecek nesile aktarıldıklarından [evrim](#) için önemlidir. Genellikle germ hattı mutasyonları, onların yer aldığı organizmalar üzerinde doğrudan etkilere sahip olmazlar.

Somatik mutasyonlar

Üreme hücrelerin dışındaki diğer [somatik hücrelerde](#) meydana gelen mutasyonlardır. Ortaya çıktığı organizmalar üzerinde etkilere sahip olmakla birlikte bunlar gelecek nesile aktarılmazlar. Bu şekilde normal hücreler kontrolsüz çoğalan [kanser](#) hücrelerine dönüşürler. Bunun yanında somatik mutasyonlar bir organizmanın yaşlanma sürecinde de rol oynadıklarından tıp için önem taşırlar.

Nedenlerine göre ayrım

Spontan mutasyonlar

dış etkenler olmadan meydana gelen mutasyonlardır. Bu anlamda bir nükleotitin kimyasal bozulumu (örneğin [sitozinin](#) oksidatif [deaminasyonu](#) sonucu kendiliğinden [urasil](#) meydana gelmesi) veya [tünel etkisi](#) (DNA'daki [proton](#) tünelleri) gibi nedenler spontan mutasyonlara yol açabilirler.^[10]

Uyarılmış mutasyonlar

[mutajenler](#) (mutasyona neden olan maddeler ya da radyasyon) tarafından oluşturulan mutasyonlardır.

Mekanizmalarına göre ayrım

DNA replikasyonundaki hatalar

[DNA polimerazları](#) farklı hata oranlarına sahiptir.

Yetersiz bilgi okuma ve düzeltme etkinliği

Bazı DNA polimerazları hatalı yapıları bağımsız olarak tanıma ve düzeltme olanaklarına sahiptir.

Ancak, [ökaryotlardaki](#) A ailesi DNA polimerazları okuma ve düzeltme etkinliğine sahip değildirler.

Pre- ve postreplikatif onarım hataları

Mesela urasil gibi olağan dışı bir nükleotit DNA'ya gelip yerleştiğinde çıkartılarak uzaklaştırılır.

Onarımdan sorumlu [enzimler](#), iki tipik DNA nükleotiti arasında oluşan olası bir hatalı eşleşmede ise yüzde 50 oranında bir hata olasılığıyla ikisi arasında bir karar vermek zorunda kalırlar.

Dengesiz Krossover

Bir DNA dizisi üzerinde birbirlerinin yakınlarında yer alan [satelit DNA](#) veya [transpozonlar](#) gibi benzer veya özdeş sekansların [mayoz bölünme](#) sırasında hatalı çiftleşmesi sonucu oluşan bir mutasyon türüdür.

Hücre bölünmesi sırasında eş kromozomların bölünmemesi

kromozomların yanlış dağılımına ve aynı zamanda böylece [trizomi](#) ve [monozomi](#) oluşumuna yol açar.

Transpozonların veya retrovirüslerin bütünleşmesi ya da dışarı çıkması

Bu öğeler [genlere](#) veya [gen düzenleyici](#) bölgelere entegre olup onlarla bütünleşirler.

Değişimlerin boyutuna göre ayırım

Gen mutasyonu

Sadece bir geni etkileyen kalıtsal değişimlerdir. [Nokta mutasyonları](#) ve [çerçeve kayması mutasyonları](#) buna örnektir. Nokta mutasyonunda sadece bir organik baz mutasyona uğrar. [Çerçeve kayması mutasyonu](#), tek bir bazın [insersiyonu](#) (eklenmesi) veya [delesyonu](#) (silinmesi) olup [genetik kod](#) içinde var olan üçlü şifreleme nedeniyle bir genin tüm yapısını değiştirir ve bu nedenle genelde çok daha büyük etkilere sahiptir. Gen mutasyonun başka bir olası sonucu [alternatif bağlamadır](#). Uzun dizilerin delesyonu (silinmesi) ve kromozomların belirli bölümlerinin iki veya daha fazla bir kata çıktığı [gen duplikasyonları](#) da bahsedilen Gen mutasyonlarına dahildir.

Kromozomal veya yapısal [Kromozom anomalileri](#)

Tek bir kromozomun yapısında oluşan kalıtsal değişimlerdir. Bu durumda kromozomun sadece [ışık mikroskopunda](#) görünebilir olan bölümleri değişime uğrar. Bu şekilde, kromozom parçaları kaybolabilir veya başka bir kromozomun parçaları eklenebilir. Buna bir örnek [Kromozom 5'in kaybolduğu kedi miyavlaması sendromudur](#) (veya tıptaki adıyla Cri du chat sendromu). Bu şekilde bir çok gen eksik kalarak fenotipte hasarlara ve büyük değişimlere yol açar.

[Genom mutasyonları](#) veya sayısal kromozom anomallileri

Tüm kromozomların veya kromozom kümelerinin çoğalarak artış gösterdiği ([anöplodi](#) ve [poliploidi](#)) veya aksine kaybolduğu değişimlerdir. İnsanlarda bilinen örneği [Down sendromudur](#). Down sendromunda insanın [kromozom 21](#) çiftinde fazladan bir kromozom bulunur.

Organizma üzerindeki etkilerine göre ayırım

Letal (öldürücü) mutasyonlar

Bir organizmada görüldükten sonra yaşamının hangi evresinde bulunursa bulunsun, bundan bağımsız olarak o canlıyı her durumda öldüren mutasyonlardır.

Koşullu öldürücü mutasyonlar

Gen ürününde yol açtıkları değişimin canlı organizmayı sadece belirli yetiştirme koşullarında öldüren mutasyonlardır.

Fonksiyon kaybedici mutasyonlar (Loss-of-function-mutation)

Burada gen ürünü, gendeki bir mutasyon tarafından işlevsiz hale getirilir. Bu durum da bir genin mutasyona uğradıktan sonra artık işe yaramamasına ve herhangi bir şeyi kodlayamamasına yol açar. Eğer gen ürünü işlev ve fonksiyonlarını tamamıyla kaybetmişse buna [null alel](#) veya amorf [alel](#) denir. Eğer yaban tipi fonksiyonlarından bir bölümünü muhafaza edebilmişse buna hipomorfik alel denir. Hipomorfik mutasyon, herhangi bir genin ifadenmesini (transkripsiyon) azaltan ancak tamamen durdurmeyen mutasyonlardır.

Fonksiyon kaybedici mutasyonlar, bir genin fonksiyon kaybı başka bir alel tarafından da telafi edilebileceğinden genellikle çekinik olup resesiftir.^{[1][12]}

Fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar (Gain-of-Function-mutation)

Herhangi bir genin transkripsiyonunu artıran bir mutasyon türüdür. Burada gen etkinlik ve hareketlilik kazanır ve bu gen hiper morf olarak adlandırılır. Eğer mutasyon tamamen yeni bir fenotip oluşturursa bu durumda bu alel de hiper morf denir.

Fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar fark edilir bir [fenotip](#) oluşturuyorsa bu mutasyonlar "baskın" olarak tanımlanır. Eğer fonksiyon kazandırıcı alel bir [fenotipi](#) sadece homozigot durumda ortaya çıkarıyorsa buna da resesif fonksiyon kazandırıcı mutasyon denir.^[13]

Nötr mutasyonlar

Bu tür mutasyonlar fenotiplerde değişimlere yol açsalar da [biyolojik uyumluluk](#) üzerinde herhangi bir etkileri yoktur.

Durgun veya sessiz mutasyonlar

Organizmalar üzerinde hiç bir etkisi olmayan mutasyonlardır.

Nedenleri ve etkileri

Mutasyonlar birkaç sebepten dolayı meydana gelebilir.

1) DNA'nın kendini doğru olarak kopyalayamaması: Hücre bölünürken, DNA'sının bir kopyasını çıkarır - ve bazen bu kopyalar birebir olmaz. Orjinal DNA diziliminde meydana gelen bu farklılık bir mutasyondur. Doğal sebeplerden ötürü gerçekleşir.

2) Dış etkiler mutasyona sebep olabilir: Mutasyonlar ayrıca belirli kimyasallara yada radyasyona maruz kalındığında gerçekleşebilir. Bunlar DNA'da bozulmaya sebep olur. Doğal olmayan yollarla gerçekleşmesi zorunlu değildir - en izole ve bozulmamış çevrelerde bile, DNA bozulur. Bu durumda, hücre DNA'yı onarıırken, her zaman mükemmel şekilde gerçekleştiremez. Böylece, hücre orjinalinden farklı bir DNA ile son bulur; sonuç olarak, bir mutasyondur.^[14]

Mutasyonlar; genellikle DNA'nın kopyalanması yada onarımı sırasındaki hatalarla ortaya çıkar. Genetik çeşitliliğin ana kaynağıdır.^[15]

Mutasyonlar; yararlı, etkisiz yada zararlı olabilir. DNA'daki bir değişiklik oraganizmanın herhangi bir özelliğinde değişime sebep olabilir.^[16]

Mutasyonun gözlenebilen bir etki olmadan ortaya çıkması çok az gözlenen bir olgudur. Daha çok çevreden gelen kimyasal ya da fiziksel etkiler nedeniyle olur. Bir dış etkinin mutasyona yol açabilmesi (mutajen olması) için hücre içine girip etkinliğini gösterebilmesi gerekir. Örneğin Güneş'in morötesi ışınları, girim gücü düşük olduğu için yalnızca deri hücrelerinde somatik mutasyona yol açabilirken, girim gücü yüksek olan [X ışınları](#) ya da [atom bombası](#) ışınmaları, tohumal mutasyona yani nesilden nesile aktarılabilen mutasyona yol açabilen çok güçlü etkenlerdir. Bu tür mutasyonların bir çok örneği yakın zamanda [Cernobil](#) patlaması sonucunda çevredeki bir çok canlı türünde gözlenmiştir. Günümüzde bile bu patlama sonrası etrafa saçılan radyoaktif maddelerin neden olduğu somatik mutasyonların görünür sonuçları vardır. Halen Rusya ve Karadeniz Bölgesi'ndeki kanser oranları çok yüksektir.

Mutasyonun diğer bir sonucu da hücre bölünmesindeki kontrol mekanizmasını ortadan kaldırabilmesidir. Bunun bilinen en tehlikeli sonucu ise hücrenin kontrolsüz bölünmesi yani

MUTASYON

Mutasyonlar birkaç şekilde sınıflandırılabilir

1. Baz mutasyonları

- Tek bir nükleotid etkilenir

2. Kromozom Mutasyonları

- Kromozom yapısındaki değişiklikler
- Kromozom sayısındaki değişiklikler

3. Genom mutasyonları

Genom Sayısındaki Değişiklikler

NOKTA MUTASYONLARI

1. Baz değişimleri (substitutions)

1. Geçiş (Transition)

- Bir pürini diğer bir pürine veya bir pirimidini diğer bir pirimidine değiştirir.
- Toplam 4 çeşit; $A \leftrightarrow G$ ve $T \leftrightarrow C$

Sequence of part of a normal gene

Sequence of mutated gene

Transition mutation (AT to GC in this example)

5' TCTCAA**AA**ATTTACG 3'
3' AGAGTT**T**TTAAATGC 5'

5' TCTCA**A**GAATTTACG 3'
3' AGAGTT**C**TTAAATGC 5'

2. Değişim (Transversion)

- Bir pürini bir pirimidine veya bir pirimidini bir pürine değiştirir
- Toplam 8 çeşit; $A \leftrightarrow T$, $G \leftrightarrow C$, $A \leftrightarrow C$, $G \leftrightarrow T$

b) Transversion mutation (CG to GC in this example)

5' TCTCAAAAATTTACG 3'
3' AGAGTTTTTAAATGC 5'

5' TCTGAAAAATTTACG 3'
3' AGACTTTTTAAATGC 5'

Okuma çerçevesindeki mutasyonlar

Yanlış anlam mutasyonu (Missense mutation)

Baz değişikliği aminoasidin değişimine neden olur.

Missense mutation (change from one amino acid to another; here a transition mutation from AT to GC changes the codon from lysine to glutamic acid)



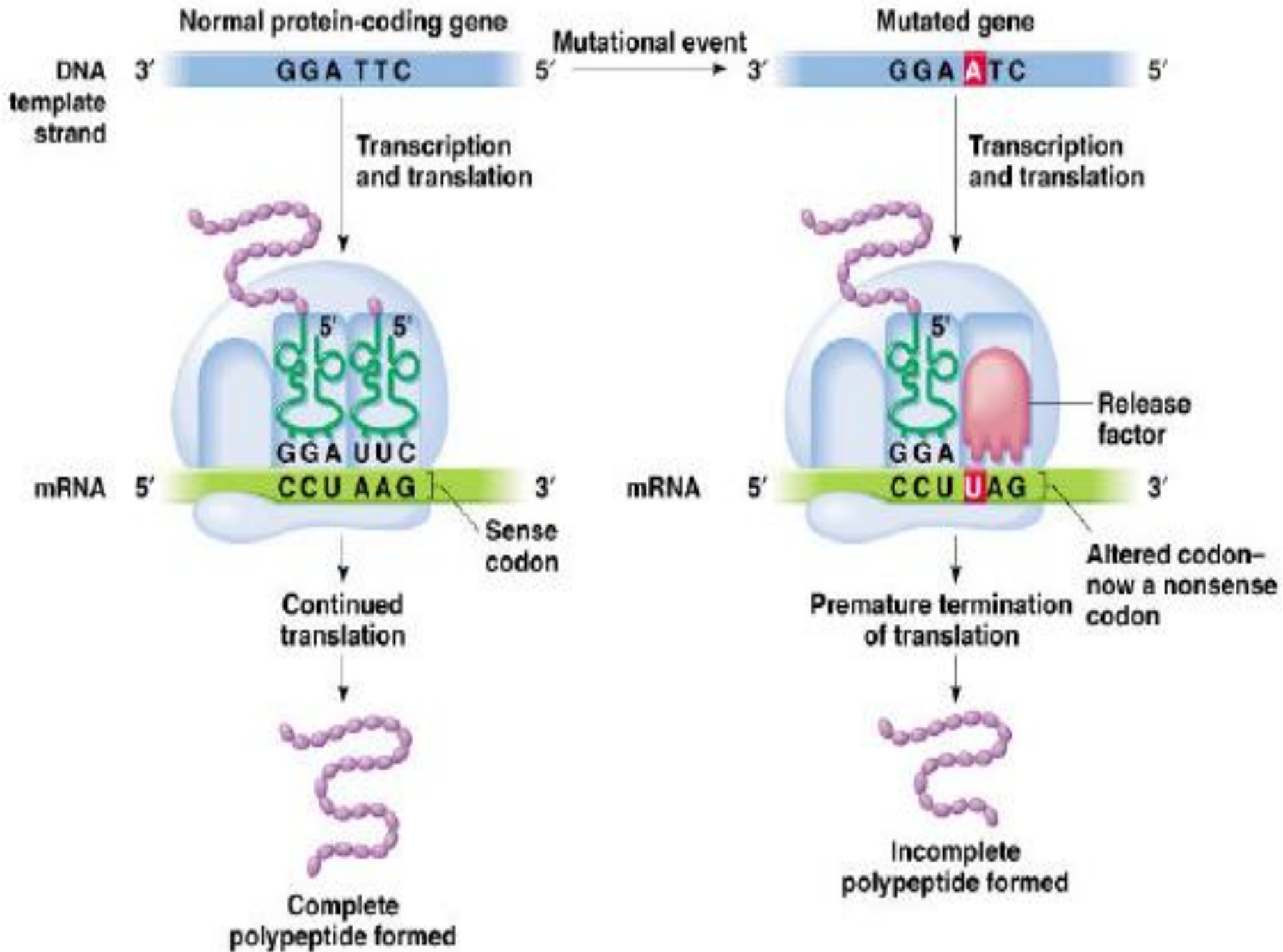
Okuma çerçevesindeki mutasyonlar

Anlamsız mutasyon (Nonsense mutation)

Baz değişikliği DUR kodonunun oluşumuna neden olur ve protein kısa kalır.

Nonsense mutation (change from an amino acid to a stop codon; here a transversion mutation from AT to TA changes the codon from lysine to UAA stop codon)





Okuma çerçevesindeki mutasyonlar

Sessiz mutasyon (Silent mutation)

Baz değişikliği kodonun 3. bazında gerçekleşir ve aminoasit değişikliğine yol açmaz.

Silent mutation (change in codon such that the same amino acid is specified; here an AT-to-GC transition in the third position of the codon gives a codon that still encodes lysine)



Okuma çerçevesindeki mutasyonlar

Çerçeve kayması mutasyonu (Frameshift mutation):

3'ün katları olmaya delesyon veya insersiyon okuma çerçevesini kaydırır, bu mutasyonun ardından gelen aminoasitler değişir ve protein ya olması gerekenden önce veya sonra sonlanır.

Frameshift mutation (addition or deletion of one or a few base pairs leads to a change in reading frame; here the insertion of a GC base pair scrambles the message after glutamine)

5' TCTCAAAAATTTACG 3'
3' AGAGTTTTTAAATGC 5'

... Ser Gln Lys Phe Thr ...

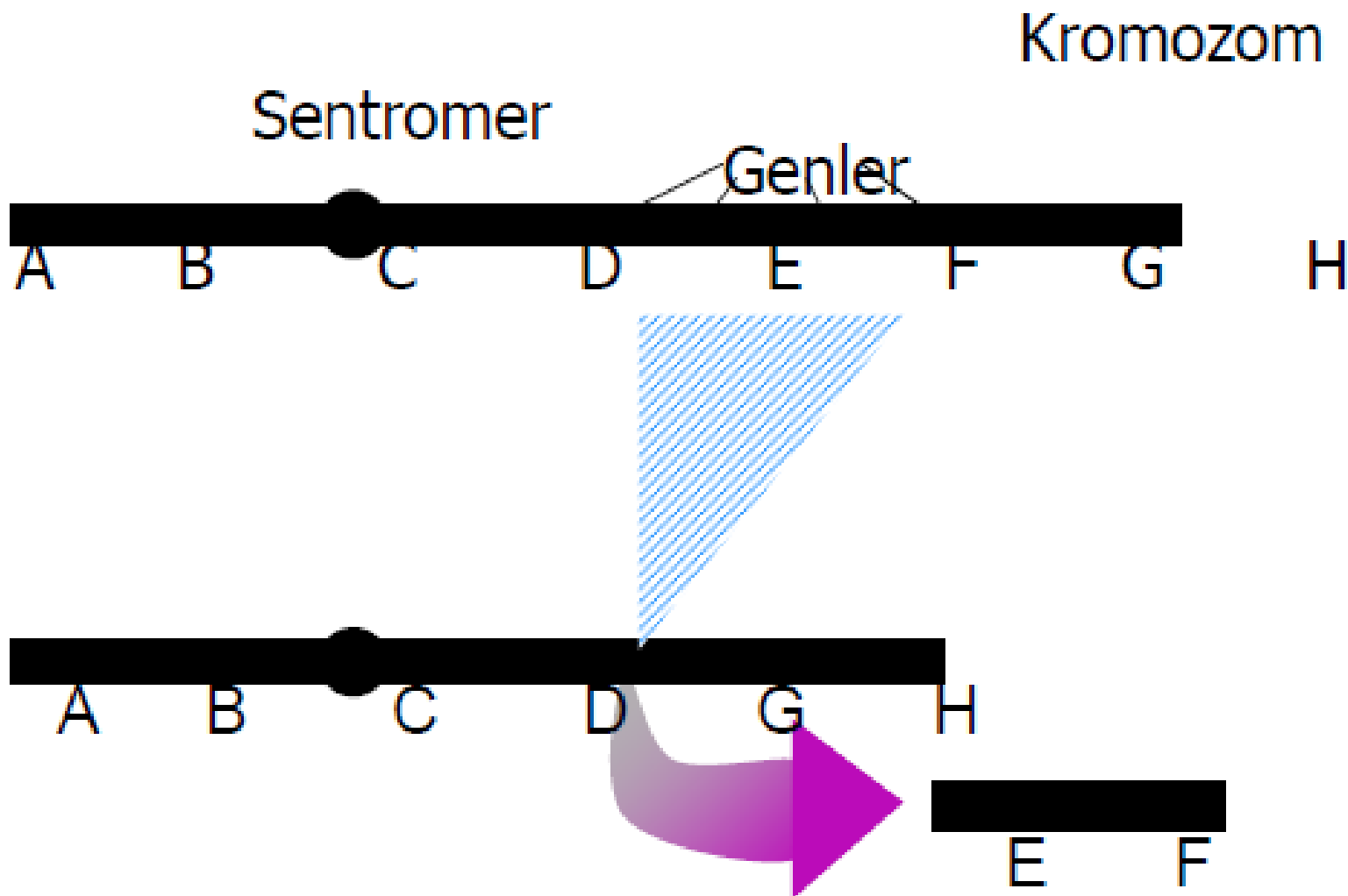
5' TCTCAAGAAATTTACG 3'
3' AGAGTTCITTTAAATGC 5'

... Ser Gln Glu Ile Tyr ...

Makromutasyonlar

- 1 Delesyon - Kromozomun bir kısmının kaybı.
- 2 Duplikasyon - Kromozomun bir kısmının duplikasyonu.
- 3 Inversiyon - Kromozomun bir kısmının dönmesi
- 4 Translokasyon - Kromozomun bir kısmının başka bir kromozoma eklenmesi

Delesyon

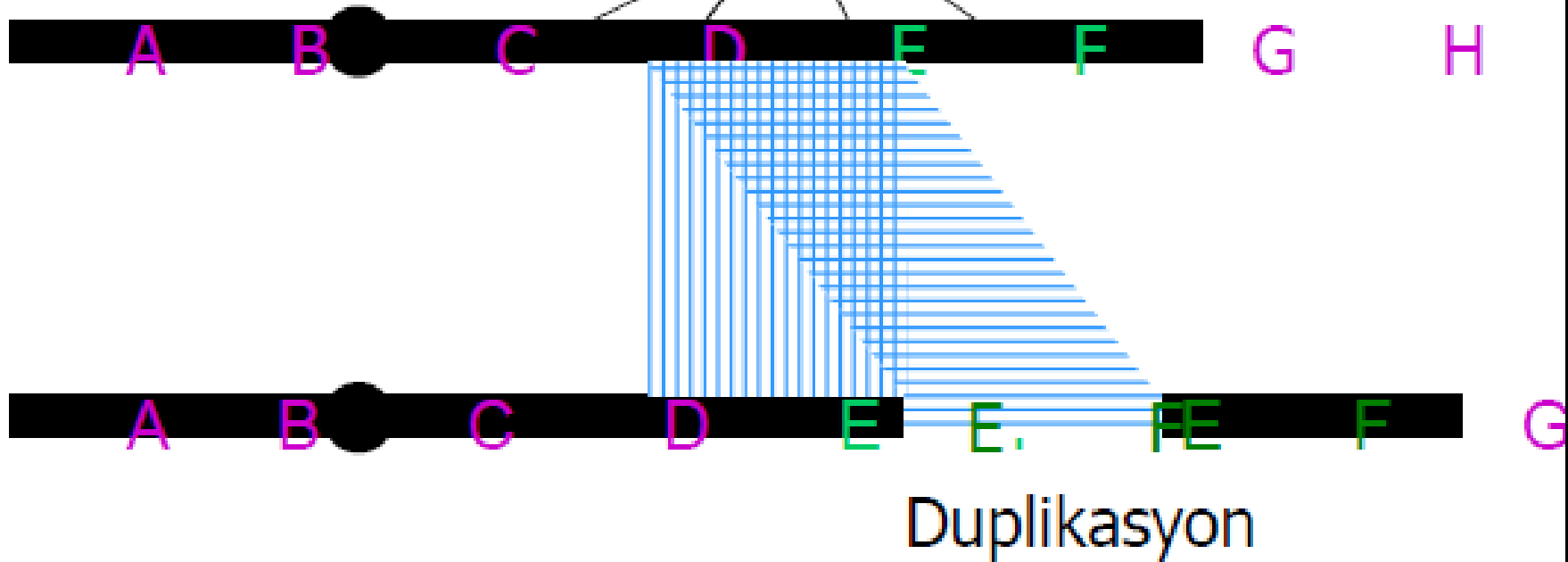


Duplikasyon

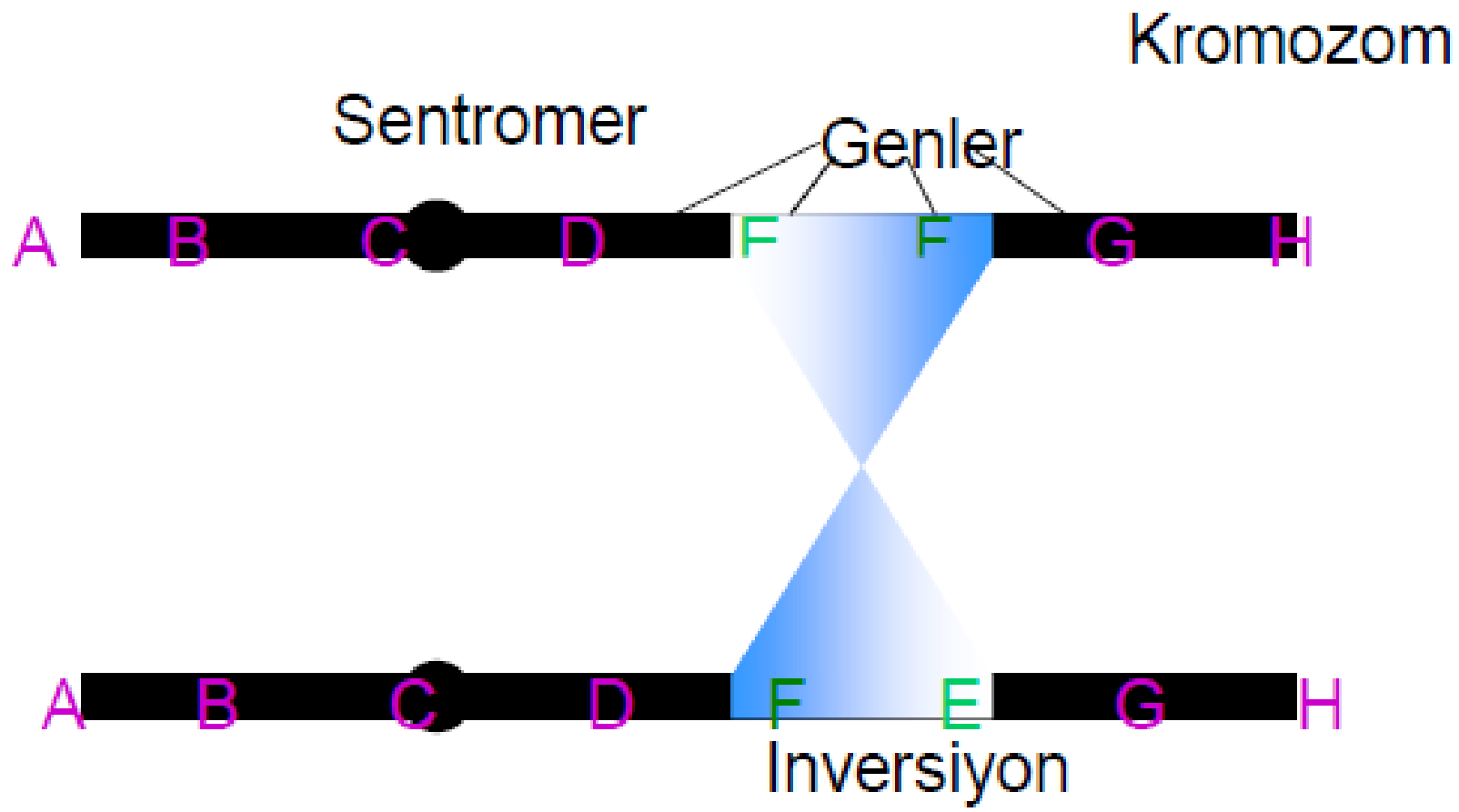
Kromozom

Sentromer

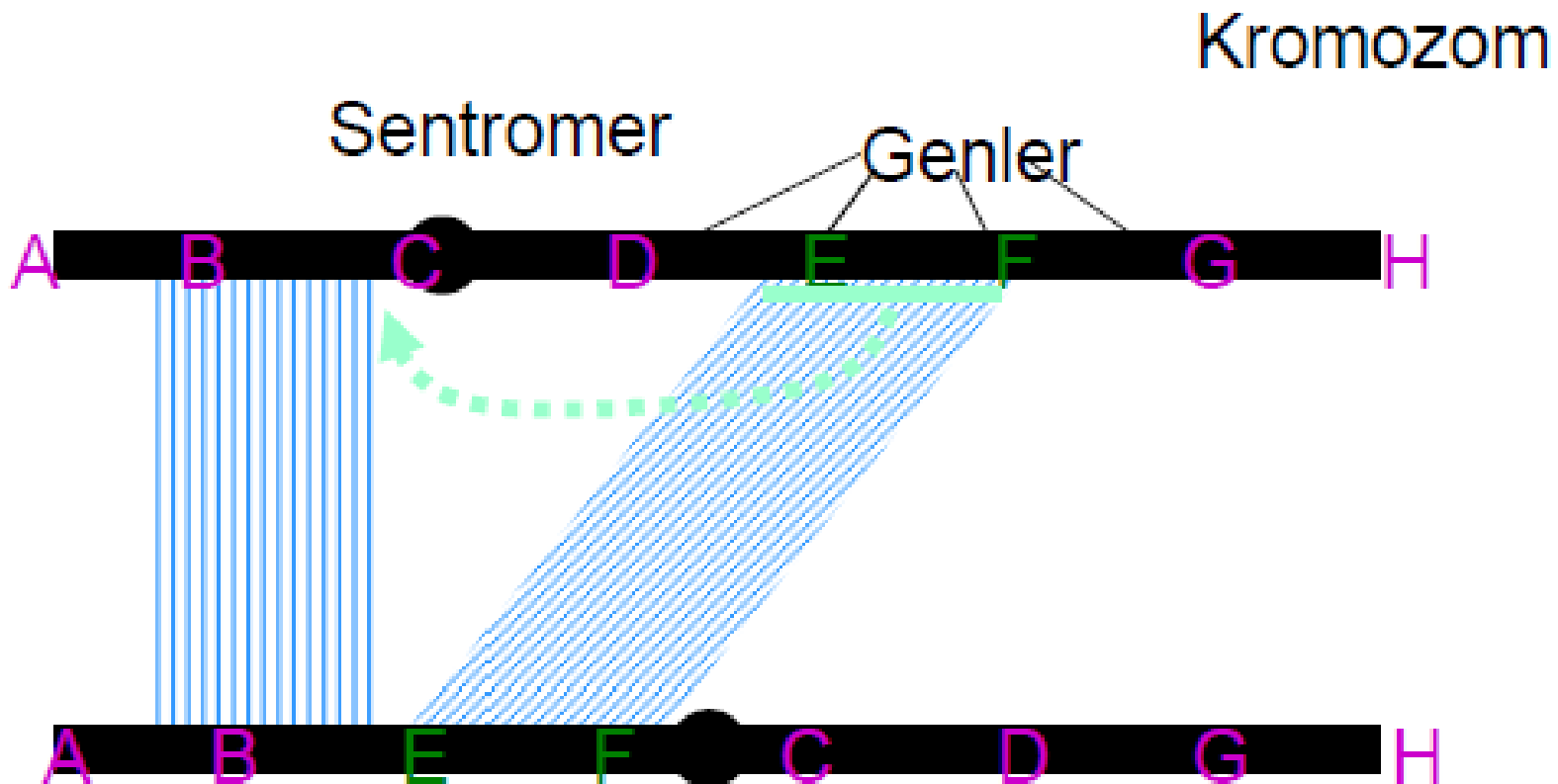
Genler



Inversiyon



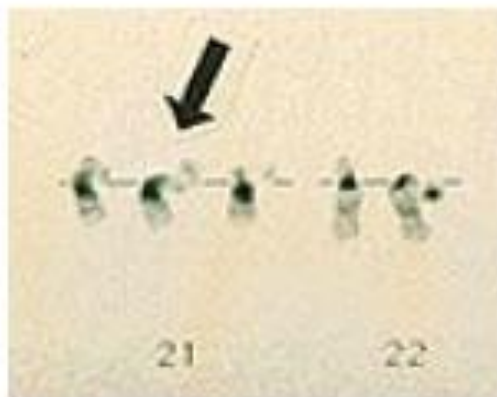
Translokasyon



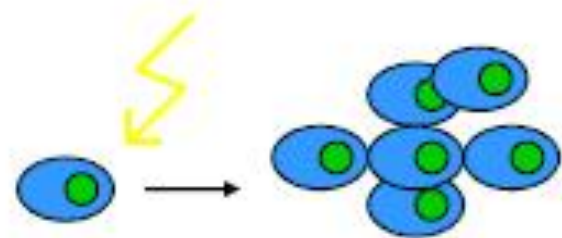
Mutasyonlar-Hastalıklar



Hemoglobinin Beta zincirindeki bir tek nükleotid değişimi amino asit değişimi nedeniyle orak hücreli anemi hastalığına neden olur.



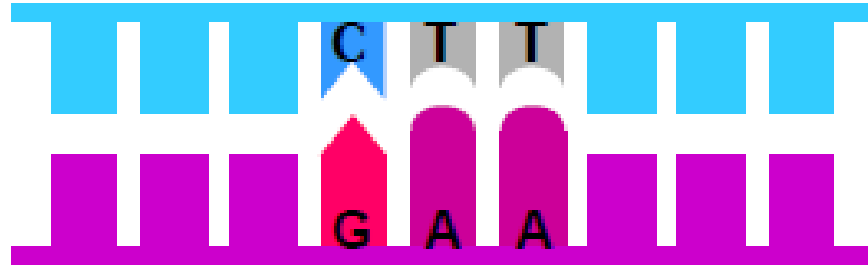
Down sendromu 21 kromozomun 3. bir kopyasının varlığı nedeniyle açığa çıkar.



Kanser: mutasyonlar hücrenin kontrolsüz çoğalmasına ve ölümsüzleşmesine yolaçtığında ortaya çıkar.

Orak Hücreli Anemi Mutasyonu

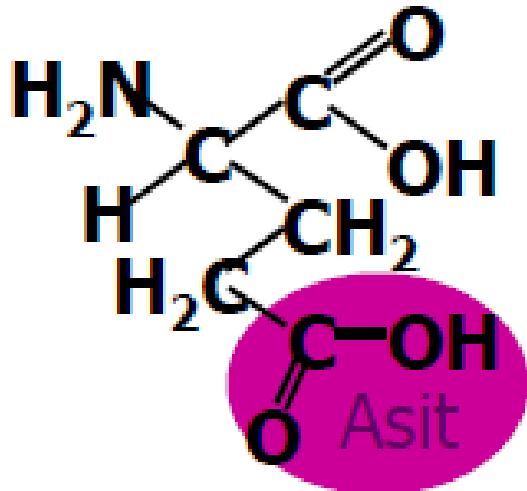
Normal b-globin DNA



mRNA



Normal β -globin



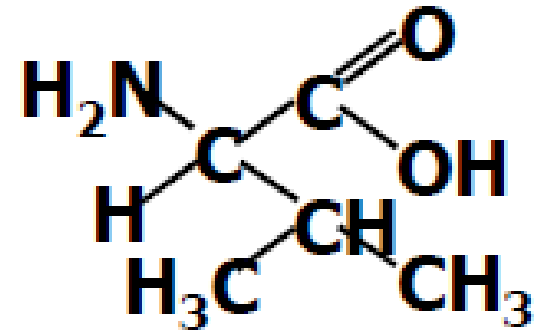
Mutant b-globin DNA



mRNA



Mutant β -globin



Nötral
Non-polar



$2n = 8$ (Diploid) (2 genom)

Normal Canlı



$2n - 1 = \text{monosomi}$

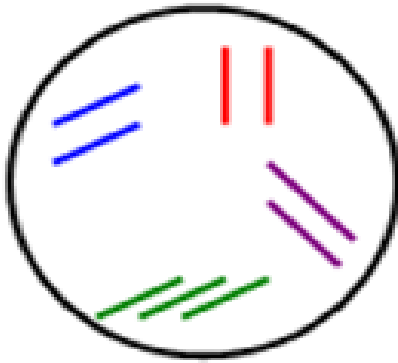
(insanlarda olursa Turner Sendromu)



$2n - 1 - 1 = \text{\u00e7ift monosomi}$



$2n - 2 = \text{nullisomi}$



$2n+1 = \text{trisomi}$

İnsanlarda;

(47, +21) Down Sendromu

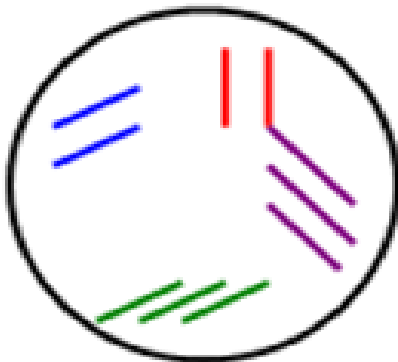
(47, +18) Edwards Sendromu

(47, +13) Patau Sendromu

(44+XXX) Süper dişi

(44+XXY) Klinefelter sendromu

(44+XYY) Süper erkek



$2n+1+1 = \text{çift trisomi}$

		İkinci baz			
		U	C	A	G
Birinci baz	U	UUU (Phe/F) Fenilalanin UUC (Phe/F) Fenilalanin	UCU (Ser/S) Serin UCC (Ser/S) Serin	UAU (Tyr/Y) Tirozin UAC (Tyr/Y) Tirozin	UGU (Cys/C) Sistein UGC (Cys/C) Sistein
		UUA (Leu/L) Lösin UUG (Leu/L) Lösin	UCA (Ser/S) Serin UCG (Ser/S) Serin	UAA Okra (Dur) UAG Amber (Dur)	UGA Opal (Dur) UGG (Trp/W) Triptofan
		CUU (Leu/L) Lösin CUC (Leu/L) Lösin CUA (Leu/L) Lösin CUG (Leu/L) Lösin	CCU (Pro/P) Prolin CCC (Pro/P) Prolin CCA (Pro/P) Prolin CCG (Pro/P) Prolin	CAU (His/H) Histidin CAC (His/H) Histidin CAA (Gln/Q) Glutamin CAG (Gln/Q) Glutamin	CGU (Arg/R) Arginin CGC (Arg/R) Arginin CGA (Arg/R) Arginin CGG (Arg/R) Arginin
	A	AUU (Ile/I) İzolösin AUC (Ile/I) İzolösin	ACU (Thr/T) Treonin ACC (Thr/T) Treonin	AAU (Asn/N) Asparagin AAC (Asn/N) Asparagin	AGU (Ser/S) Serin AGC (Ser/S) Serin
		AUA (Ile/I) İzolösin AUG (Met/M) Metiyonin, Başla [2]	ACA (Thr/T) Treonin ACG (Thr/T) Treonin	AAA (Lys/K) Lizin AAG (Lys/K) Lizin	AGA (Arg/R) Arginin AGG (Arg/R) Arginin
	G	GUU (Val/V) Valin GUC (Val/V) Valin	GCU (Ala/A) Alanin GCC (Ala/A) Alanin	GAU (Asp/D) Aspartik asit GAC (Asp/D) Aspartik asit	GGU (Gly/G) Glisin GGC (Gly/G) Glisin
		GUA (Val/V) Valin GUG (Val/V) Valin	GCA (Ala/A) Alanin GCG (Ala/A) Alanin	GAA (Glu/E) Glutamik asit GAG (Glu/E) Glutamik asit	GGA (Gly/G) Glisin GGG (Gly/G) Glisin