

MENDEL GENETİĞİNİN UZANTILARI

Yeni Mendel Genetiği (neo-Mendelian Genetics)

- Mendel'in çalışmaları 1900'lü yıllardan itibaren keşfedilmeye başlanmıştır.
- Bu noktadan sonra araştırmacılar, bireyin fenotipini etkileyen genler üzerine yoğunlaşmıştır.
- Mendel'in bulgularına dayanan bu alana yeni-Mendel genetiği adı verilmektedir.

Yabanıl-allel

- Populasyonda en sık görülen allel normal kabul edilir ve yabanıl tip allel olarak ifade edilir.
- Yabanıl tip allel genellikle baskındır.

Mutant allel

- Değişmiş genetik bilgi içeren ve buna bağlı olarak ürünü de değişik olan alleldir.
- İnsan hemoglobininin β -zincirini kodlayan genin birçok alleli vardır.
- Bu allellerin hepsi β -zincir polipeptidi sentezi için gereken bilgiye sahiptir.
- Ancak her allel, aynı molekülün biraz farklı bir şeklini sentezler.

Mutasyonlar yeni allel kaynağıdır !

- Her yeni allel metabolizmada bir değişikliğe neden olur.
- Bu değişikliklerin bazıları fenotipe yansırken bazıları da yansımayabilir.
- Genellikle değişiklik ya da mutasyon, yabancı tip allelin işlevinin kaybına neden olur.

Her mutasyon zararlı mıdır?

- Mutasyonlar potansiyel olarak genin yapısını değiştirdikleri için işlev kaybına yol açarlar.
- Ancak bazı mutasyonlar işlev kaybı ile sonuçlanmayabilir.
- Örneklere göz atalım:

İşlev kaybı !

- Bir gen, özel bir enzimin sentezinden sorumlu ise, bu gendeki mutasyon enzimin yapısını değiştirebilir.
- Bunun sonucunda o enzimin, substrata olan ilgisi azalabilir.
- Bu tip mutasyon işlev kaybına yol açacaktır.

Aktivitede artış !

- Buna karşılık, başka bir organizma, aynı gende farklı bir mutasyon geçirebilir.
- Bunun sonucunda enzimin substrata olan ilgisi artabilir.

Genetikçiler allelleri harflerle sembolize eder

- Küçük harf çekinik özelliği ifade eder.
- Aynı harfin büyüğü ise baskın alleli gösterir.
- P ve p harfleri sırasıyla mor ve beyaz allellerini temsil ettiği için burada beyaz çekiniktir.

Yabancı-mutant tip alleller nasıl simgelenir?

- *Drosophila melanogaster* ile yapılan çalışmalarda yabancı ve mutant tip alleleri belirtmek için farklı bir sistem geliştirilmiştir.
- Örneğin; 'ebony' *Drosophila*'da çekinik vücut rengi (siyah) mutasyonudur.
- Normal yabancı tip renk ise gridir.



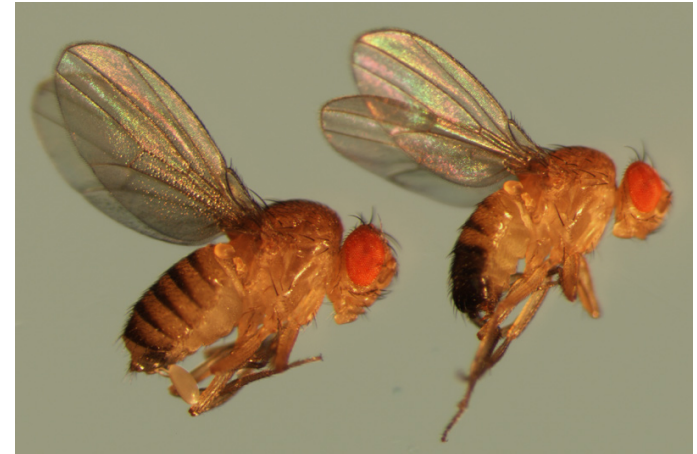
Yanabil-mutant tip alleller nasıl simgelenir?

- Diploit bir sinek aşağıdaki üç olası genotipten birine sahip olacaktır:
 - e^+ / e^+ : gri homozigot (yabanıl tip)
 - e^+ / e : gri heterozigot (yabanıl tip)
 - e / e : ebony homozigot (mutant tip)



Yanabil-mutant tip alleller nasıl simgelenir?

- Bu *Drosophila* sisteminin avantajı, sembollerin gerektiğinde daha da kısaltılabilmesidir:
 - + / +: gri homozigot (yabanıl tip)
 - + / e: gri heterozigot (yabanıl tip)
 - e / e: ebony homozigot (mutant tip)

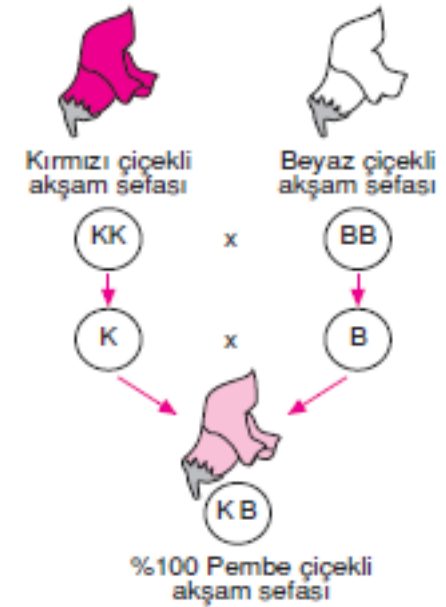


Alleller birden fazla harf ile de gösterilebilir

- Bakterilerde leu⁻, lösin aminoasitini sentezleyen gen bölgesinin (allelin) mutant olduğunu gösterir.
- Burada yabani tip leu⁺ ile gösterilir.
- dnaA sembolü, DNA replikasyonunda rol alan bakteriyel geni ifade eder.
- İnsanlarda BRCA1, göğüs kanserine yatkınlıkla ilişkili olan bir geni ifade eder.

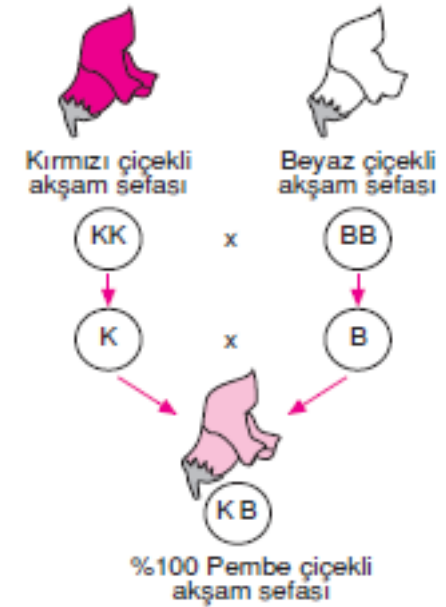
Eksik ya da kısmi baskınlık

- Zıt özellikteki ebeveynler arasındaki çaprazlama sonucunda ara fenotipte yavrular oluşabilir.
- Örn; kırmızı çiçekli akşam sefası ile beyaz çiçekli olanlar çaprazlanırsa yavrular (F_1) pembe çiçekli olacaktır.
- Pembe kuşakta (F_1) bir miktar kırmızı, bir miktar da beyaz pigment sentezlenir.



Eksik ya da kısmi baskınlık

- Bu durum eksik ya da kısmi dominans (baskınlık) olarak bilinmektedir.
- Bu allellerden hiçbirisi çekinik olmadığı için sembol olarak büyük ve küçük harfler kullanılmaz.
- Bunun yerine kırmızı ve beyaz allelleri göstermek için R^1 ve R^2 , W^1 ve W^2 veya C^W ve C^R gibi simgeler kullanılır.



Tay-Sachs hastalığı

- Kısmi baskınlığın fenotipte görüldüğü durumlar oldukça nadirdir.
- Ancak tam baskınlık durumunda bile, dikkatle incelendiğinde gen ürünlerinde 'ara gen' düzeyinde ifadelere sıkça rastlanır.
- Tay-Sachs hastası homozigot çekinik bireylerde, doğuştan ağır bir lipid depo bozukluğu vardır.

Tay-Sachs hastalığı

- Yeni doğanlar genellikle yaşamlarının ilk bir ya da üç yılında hayatını kaybederler.
- Hasta bireylerde lipit metabolizmasında görevli bir enzim olan heksozaminidaz'ı sentezleyen gen mutanttır.
- Heterozigotlar, mutant allelin sadece bir kopyasını taşırlar, fenotipik olarak normaldirler, ancak enzim aktiviteleri normal bireyin % 50'si kadardır.
- Ancak % 50 düzeyindeki enzim aktivitesi, normal biyokimyasal işlevi yürütmek için yeterlidir.

Kodominans (eş baskınlık)

- Bir genin her iki alleli de farklı ve saptanabilir iki ayrı ürün oluşturabilir.
- Bir heterozigotta her iki allelin de ifadesi belirgin olarak görülür.
- Bu kalıtım şekline kodominans (eşbaskınlık) adı verilir.

Kodominans (eş baskınlık)

- İnsanlardaki MN kan grubu durumu buna örnektir.
- Kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde antijen görevi yapan ve bireye biyokimyasal ve immünolojik kimlik kazandıran glikoprotein molekülleridir.
- İnsan popülasyonunda bu glikoprotein molekülünün M ve N olarak bilinen iki farklı formu bulunur.

M }
N } **Eşbaskın**

MM } **M kan grubu**

NN } **N kan grubu**

MN } **MN kan grubu**

Kodominans (eş baskınlık)

- İnsanlarda üç olası kombinasyon söz konusudur:

<u>Genotip</u>	<u>Fenotip</u>
$L^M L^M$	M
$L^M L^N$	MN
$L^N L^N$	N

Kodominans (eş baskınlık)

- Bu özellik açısından iki heterozigot birey arasındaki eşleşme sonucunda, üç kan grubuna sahip birey de meydana gelebilir.

$$\underline{L^M L^M} \times \underline{L^M L^M}$$

$$\frac{1}{4} L^M L^M$$

$$\frac{1}{2} L^M L^N$$

$$\frac{1}{4} L^N L^N$$

Çoklu alleller

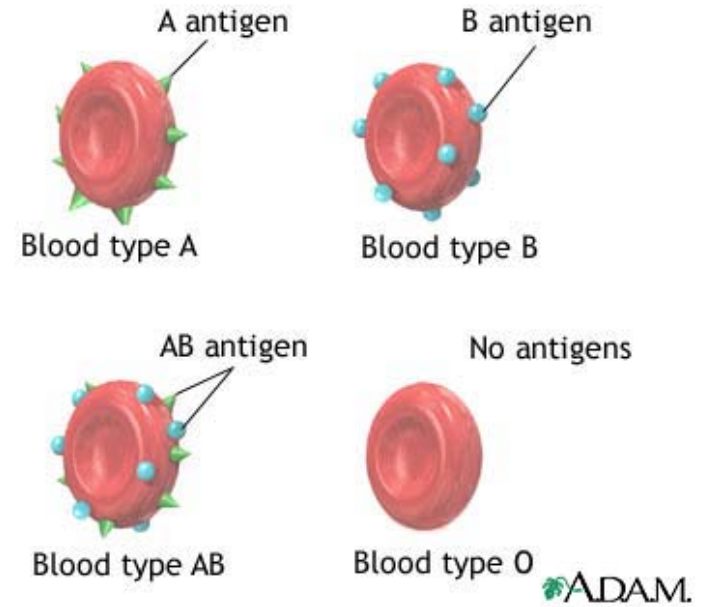
- Her bir mutasyon, farklı bir allel üretme potansiyeline sahiptir.
- Bu nedenle, bir populasyonun bireyleri içinde herhangi bir gen için allel sayısının mutlaka iki ile kısıtlanması gerekmez.
- Aynı gen için üç ya da daha fazla allelin bulunması durumunda çoklu allellerin varlığından söz edilir.

Çoklu alleller

- Çoklu alleller sadece populasyonlarda çalışılabilir.
- Herhangi bir diploit organizma çoklu allellerden aynı anda en fazla iki tanesine sahip olabilir.

ABO kan grupları







- ABO kan grupları, çoklu allellere iyi bir örnektir.
- Daha önce MN kan gruplarında gördüğümüz gibi buradaki A ve B harfleri de eritrositlerin yüzeyindeki farklı bir antijen grubunu simgeler.
- Bu antijenler, 2. kromozom üzerinde bulunan bir genin kontrolü altındadır.



ABO kan grupları

- Burada da MN kan gruplarında olduğu gibi kodominans söz konusudur.
- Biz bu allelleri ifade etmek için I^A , I^B ve I^0 sembollerini kullanacağız.

Co-dominance: ABO Blood Type

genotype	RBC	phenotype
$I^A I^A$		A
$I^A i$		A
$I^B I^B$		B
$I^B i$		B
$I^A I^B$		AB
$i i$		O

I^B : codes for enzyme that attaches galactose (G) to RBC
 I^A : codes for enzyme that attaches acetyl galactosamine (A) to RBC
 i : codes for inactive enzyme

ABO kan grupları







- Burada 'I' sembolü, antijen için kullanılan izoaglutinojen'i ifade etmektedir.

<u>Genotip</u>	<u>Antijen</u>	<u>Fenotip</u>
I ^A I ^A	A	A
I ^A I ⁰	A	A
I ^B I ^B	B	B
I ^B I ⁰	B	B
I ^A I ^B	A, B	AB
I ⁰ I ⁰	Hiçbiri	0

ABO kan grupları

- Burada I^A ve I^B alleleri birbirine kodominant, ancak I^O alleleine karşı dominanttır.

Co-dominance: ABO Blood Type

genotype	RBC	phenotype
$I^A I^A$		A
$I^A i$		A
$I^B I^B$		B
$I^B i$		B
$I^A I^B$		AB
$i i$		O

I^B : codes for enzyme that attaches galactose (G) to RBC
 I^A : codes for enzyme that attaches acetyl galactosamine (A) to RBC
 i : codes for inactive enzyme

Kan nakilleri

- Kan grupları, kan nakillerindeki uyumluluk için çok önemlidir.
- Kan grupları bazı karışıklıkları çözebilir:
 - Bir hastanede yeni doğan bebeklerin yanlışlıkla karıştığı durumlarda
 - Ebeveynlerin belirlenmesinde
 - Bir çocuğun babasının kesin olarak belli olmadığı durumlarda

A ve B antijenlerinin moleküler yapısı

- A ve B antijenleri, kırmızı kan hücrelerinin membranından uzanan lipit moleküllerine (yağ asitleri) bağlı karbohidrat gruplarıdır.
- A ve B antijenlerinin özgülüğü, karbohidrat gruplarının şeker uçlarından kaynaklanmaktadır.
- Hemen hemen tüm bireyler H maddesi denilen bir maddeye sahiptir.

A ve B antijenlerinin moleküler yapısı

- Bu maddenin ucuna şeker grupları eklenir.
- H maddesi, birbirine kimyasal olarak bağlı řu üç şeker molekülünden oluşur:
 - Galaktoz (gal)
 - N-asetil glukozamin (AcGluNH)
 - Fukoz

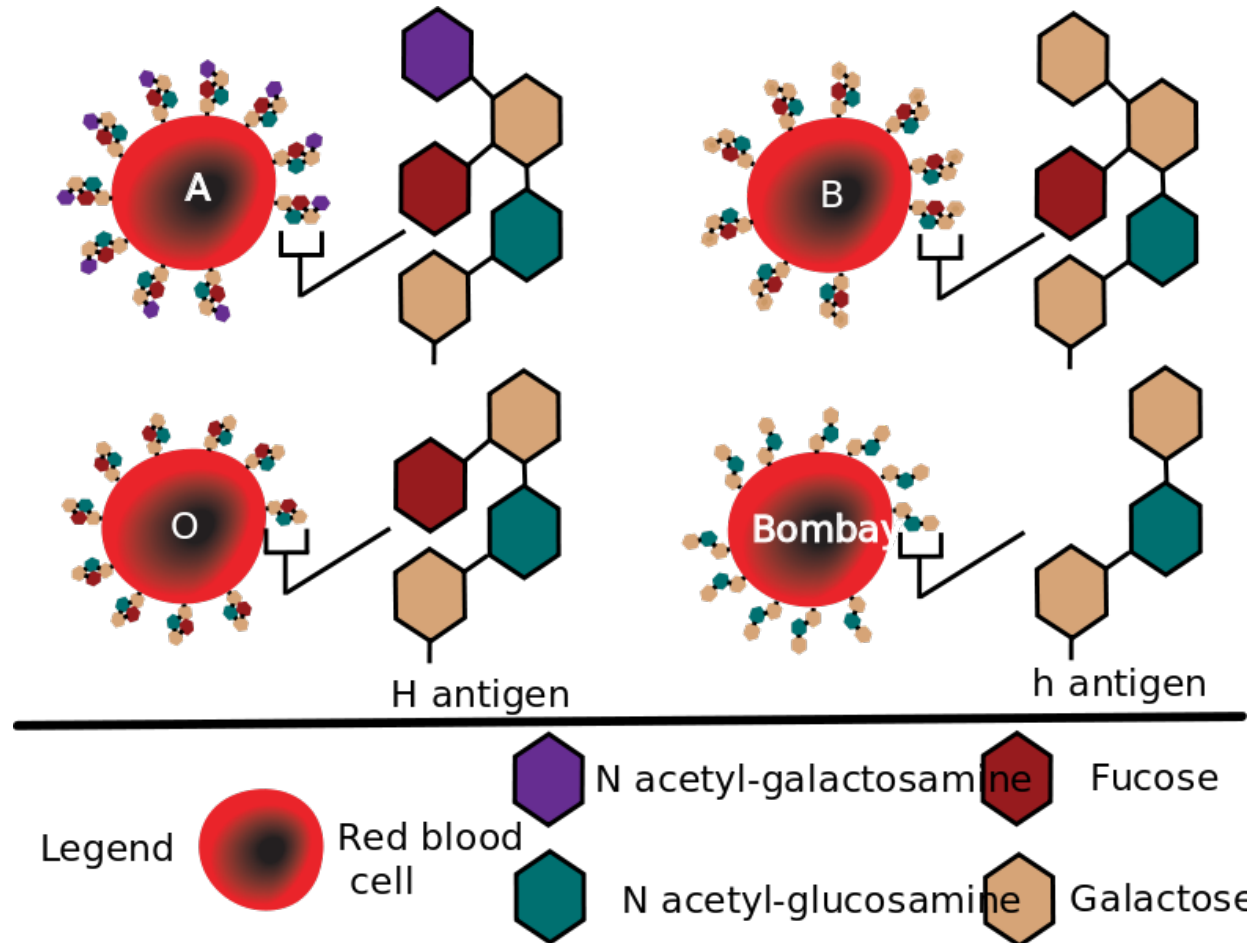
A ve B antijenlerinin moleküler yapısı

- I^A alleli, H maddesinin ucuna şeker olarak N-asetil glukozamin (AcGluNH) ekleyen enzimin yapımından sorumludur.
- I^B alleli, H maddesinin ucuna şeker olarak galaktoz ekleyen enzimin yapımından sorumludur.
- Heterozigotlarda ise (I^AI^B) H maddelerinin yarısının ucuna N-asetil glukozamin (AcGluNH) eklenirken, diğer yarısının ucuna da galaktoz eklenir.

A ve B antijenlerinin moleküler yapısı

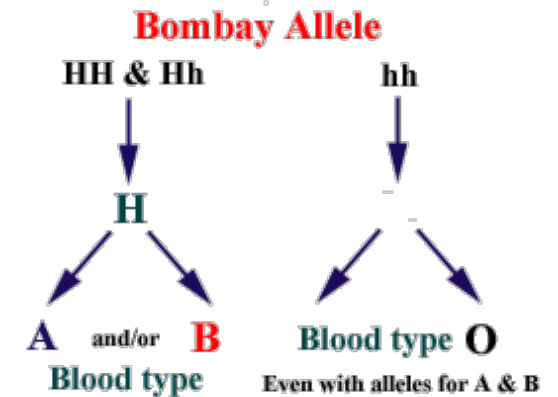
- I⁰ alleli ise, H maddesinin ucuna şeker ekleyecek fonksiyonel bir enzim sentezlemez.
- I⁰ bireylerde, kırmızı kan hücrelerinin yüzeyinde şeker içermeyen H maddesi bulunur.

A ve B antijenlerinin moleküler yapısı



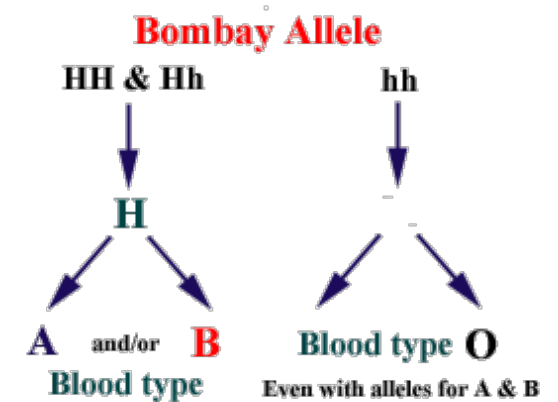
Bombay fenotipi

- 1952'de H maddesinin genetik temeli ile ilgili alışılmadık bir durum ortaya çıkmıştır.
- Bombay'da bir kadın, kan grubu ile uyuşmayan farklı bir genetik hikaye göstermiştir.
- Kadın A ve B antijenlerinden yoksun olduğu için kan grubu 0 (sıfır) olarak belirlenmiştir.



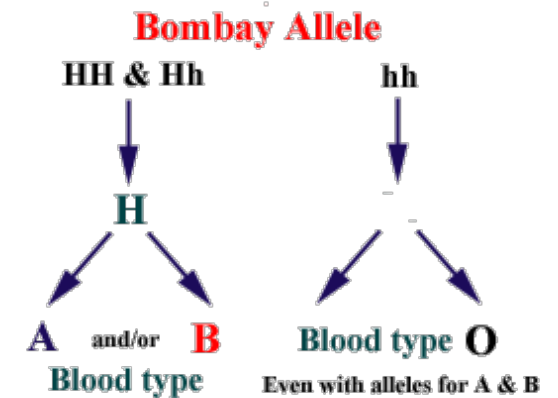
Bombay fenotipi

- Ancak kadının ebeveynlerinden biri AB kan grubuna sahiptir.
- Kadın, çocuklarından ikisine ise I^B allelini vermiştir.
- Dolayısıyla kadın genetik olarak B, fakat işlevsel olarak 0 (sıfır) kan grubundadır.



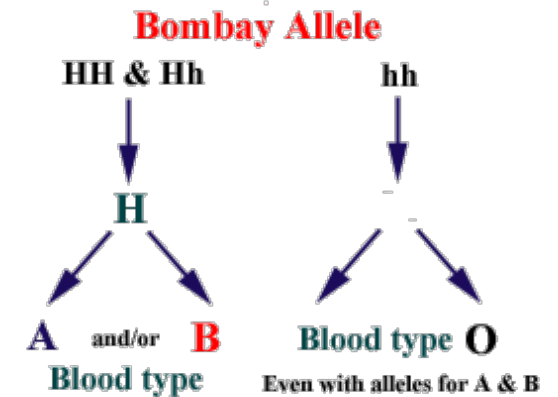
Bombay fenotipi nasıl oluşmuştur?

- Yapılan çalışmalarla, bu bireylerde, H madesinin sentezini önleyen homozigot (hh) bir mutasyon tespit edilmiştir.
- Bu mutasyon sonucunda, kırmızı kan hücrelerinin membranında uzanan karbohidrat zincirinin ucunda fukoz bulunmamaktadır.



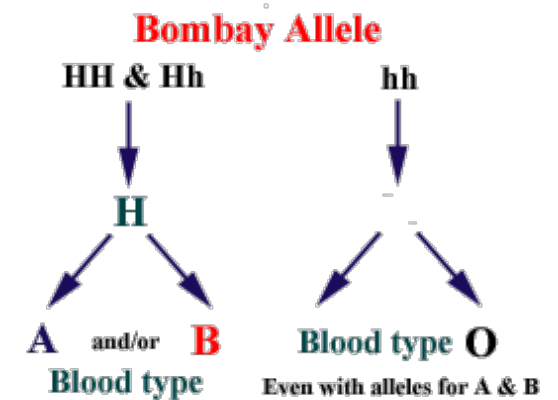
Bombay fenotipi nasıl oluşmuştur?

- Fukoz'un bulunmaması sonucunda, I^A ve I^B allelerinin sentezlediği enzimler, yapısı bozuk olan H maddesini substrat olarak tanıyamazlar.
- Ortamda uygun işlevsel enzim olmasına rağmen, bozuk H maddesinin ucuna şeker olarak ne galaktoz ne de N-asetil glukozamin eklenemez.



Bombay fenotipi nasıl oluşmuştur?

- Sonuç olarak 'hh' genotipli bireylerde ABO genotipi işlevsel değildir ve 0 (sıfır) kan grubu tipindedirler.
- 'h' allelinin popülasyondaki görülme sıklığı oldukça düşüktür.



Salgı lokusu

- ABO kan tipi sistemi, salgı lokusu denilen bir bölgedeki üçüncü bir gen tarafından da etkilenmektedir.
- İnsan popülasyonunun yaklaşık % 80'inde A ve B antijenleri, kırmızı kan hücrelerinin membranında bulunduğu gibi çeşitli vücut sıvılarında da bulunur.
- Bunlar; tükrük, mide sıvısı, sperm ve vajina sıvısıdır.

Salgı lokusu

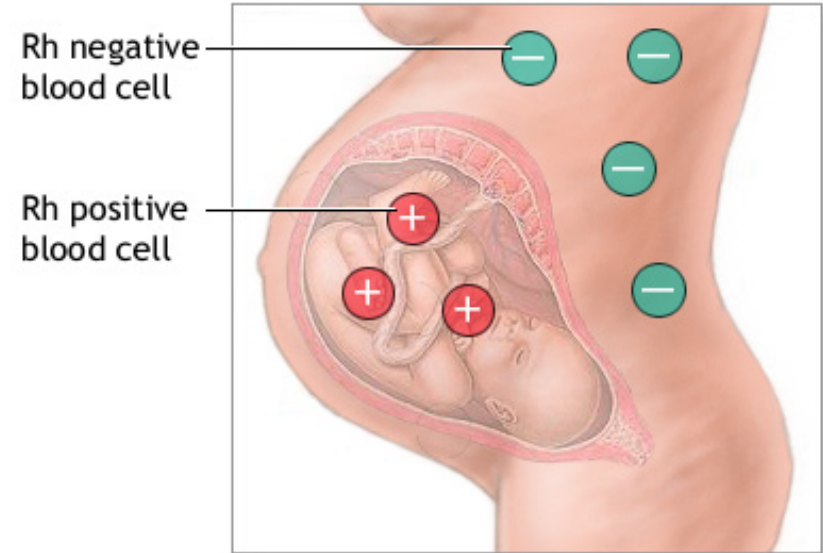
- Bu antijenlerin vücut sıvılarına salınması, dominant bir allel olan Se'nin (Se/Se veya Se/se) etkisi altındadır.
- se/se genotipli bireylerde A ve B antijenleri sentezlenir ama vücut sıvılarına salgılanmazlar.
- Bu antijenlerin salınması adli tıpta çok önemlidir.
- Bu sayede ABO kan grubu tiplemesinin, kan dışındaki diğer doku örneklerinde de çalışılmasına imkan verir.

Rh antijenleri

- Çoklu allellere bir diğer örnektir.
- Diğer bir antijen sistemidir.
- Rh antijenleri, eritroblastozis fetalis ile doğrudan ilişkilidir.
- Bu hastalık aynı zamanda yeni doğan hemolitik hastalığı (HDN) olarak da bilinen bir anemi çeşididir.

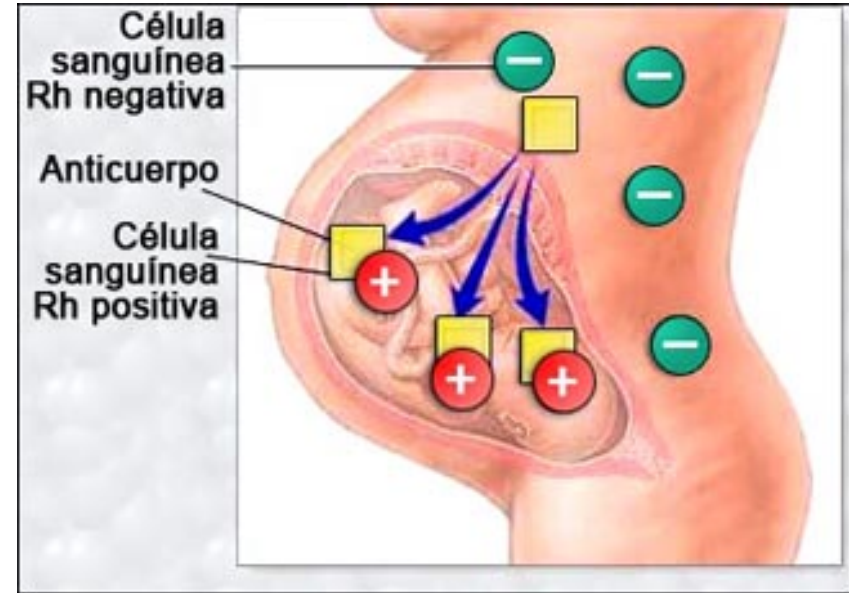
Yenidoğan hemolitik hastalığı

- Bu hastalık, annesi Rh(-), babası Rh(+) olan fetüsün Rh(+) olması durumunda ortaya çıkar.
- Bu durumda anne fetüs arasında immünolojik uyumsuzluk meydana gelir.
- Eğer doğum sırasında fetal kan, parçalanmış plasentadan annenin dolaşımına girerse, annenin bağışıklık sistemi Rh antijenini yabancı madde olarak algılar ve ona karşı antikor geliştirir.



Yenidoğan hemolitik hastalığı

- İkinci gebelik sırasında anneye ait antikorlar plasentadan geçer ve fetüsün dolaşımına girerek kırmızı kan hücrelerini tahrip etmeye başlar.
- Bu durum hemolitik anemiye neden olur.
- İnsanlarda hamileliklerin yaklaşık % 10'unda Rh uyuşmazlığı görülür.



Yenidoğan hemolitik hastalığı

- GÜNÜMÜZDE Rh uyuşmazlığı olan anneye, her Rh(+) bebeğin doğumundan sonra anti-Rh antikoru verilmektedir.
- Bu antikor, anne kanına giren Rh(+) hücreleri tahrip eder ve annenin kendi antikorlarını yapması önlenir.
- İlk genetik çalışmalar Rh antijeni varlığı ya da yokluğunu yalnızca iki allelin kontrol ettiğini göstermekteydi.
- Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu antijenlerin varlığının Rh lokusunda bulunan bir seri çoklu allelden ileri geldiği anlaşılmıştır.

Drosophila'da white (beyaz) lokusu

- Bitki ve hayvanlarda birçok fenotip ikiden fazla allel ile kontrol edilmektedir.
- *Drosophila*'da her lokusta birçok allel bulunmaktadır.
- Bu organizmada göz renginin kalıtımından sorumlu genin 100'den fazla alleli vardır.

Drosophila'da white (beyaz) lokusu

- Bunlardan bazıları şöyle sıralanabilir:
 - Beyaz (white): Allelde tam pigment yokluğu
 - Beyaz satsuma (white-satsuma): Allelde koyu yakut rengi
 - Beyaz kayısı (white-apricot): Allelde portakal rengi
 - Beyaz güderi (white-buff): Allelde koyu kahverengimsi sarı
- Bu alleller sırasıyla w , w^{sat} , w^a , w^{bf} şeklinde gösterilir.

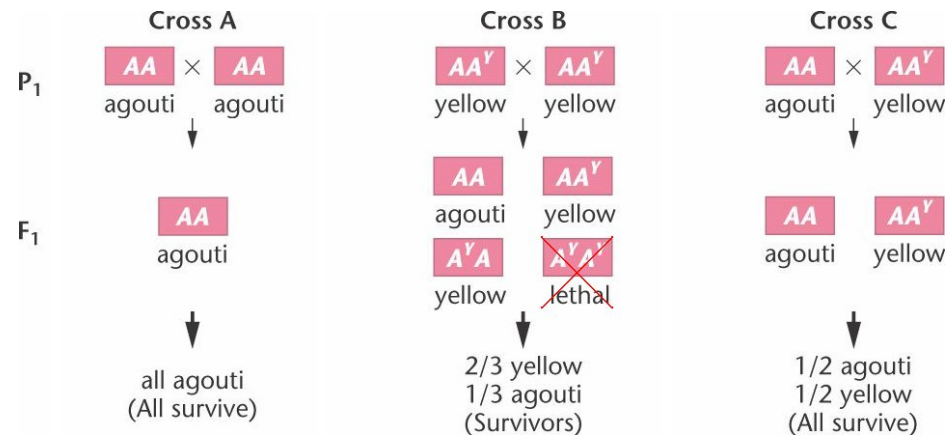


Çekinik letal (öldürücü) allel

- Mutasyonlar bazı durumlarda heterozigot bireyler tarafından tolere edilebilmektedir.
- Bu bireylerde yabancı tip allelin tek kopyası bile işlevsel ürünün üretilebilmesi için yeterli olabilmektedir.
- Ancak birey, bu mutant allel açısından homozigot ise ve etkisi öldürücü ise bireyin ölümü ile sonuçlanacaktır.

Örnek: Farelerde kürk rengi

- Araştırmacılar farelerde normal kırçillı (agouti) kürk renginden farklı, sarı renkli kürk oluşumuna yol açan bir mutasyon keşfetmişlerdir.
- Burada iki mutant allel yanyana geldiğinde fare için ölümcül sonuç ortaya çıkar.



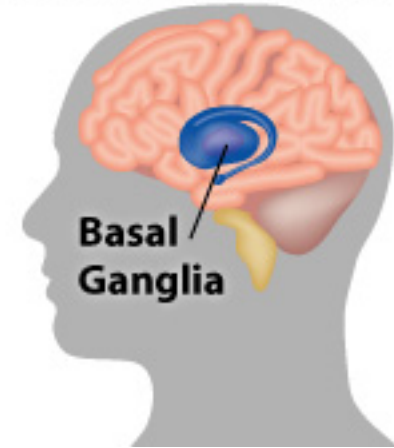
Dominant letal allel

- Bazı bireylerde mutant allelin bir kopyasının bile bulunması birey için öldürücü olabilmektedir.
- Bu tip bireyler için heterozigot olmak maalesef kurtuluş yolu değildir.
- Bu durumda mutant allel, dominant letal allel gibi davranır.
- Çünkü bu letal allel;
 - Yabanıl tip ürünün ifadesini engellemektedir veya
 - Yabanıl tip ürün asıl görevini yapacak miktarda değildir.

Örnek: Huntington hastalığı

- Huntington Kore olarak da bilinir.
- Nedeni dominant 'H' allelidir.
- Heterozigotlarda (Hh) hastalığın başlangıç yaşı 40 yaş gibi ileri bir yaştır.
- Bu bireyler, ölünceye kadar, giderek artan bir şekilde sinirsel tahribata uğrarlar.

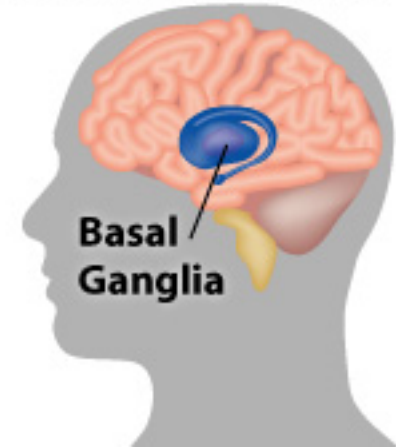
**Huntington's Disease Affects
the Brain's Basal Ganglia**



Örnek: Huntington hastalığı

- Hastalığın ortaya çıkma yaşı ileri olduğu için bu bireyler genellikle çocuk sahibi olur ve mutant alleli çocuklarına aktarır.
- Baskın letal alleller nadiren görülür.
- Bu allellerin populasyonda var olmaları için öldürücü etkilerinin ortaya çıkmadan önce etkilenmiş bireylerin çocuk sahibi olmaları gerekir.

**Huntington's Disease Affects
the Brain's Basal Ganglia**



İki ayrı kalıtım modeli gösteren iki gen çiftinin kombinasyonu 9:3:3:1 oranını değiştirir

- Eksik baskınlığın, kodominanslığın, çoklu allellerin ve letal allellerin sözkonusu olduğu durumlarda, iki kalıtım modeli aynı anda görülürse, sonuçlar 9:3:3:1 oranından sapar.
- Bu olayı aşağıdaki karakter yönünden inceleyebiliriz:
 - Albinizme neden olan otozomal çekinik gen yönünden heterozigot olan ve
 - Her ikisinde de kan tipi AB olan iki insan arasındaki eşleşme

İki ayrı kalıtım modeli gösteren iki gen çiftinin kombinasyonu 9:3:3:1 oranını değiştirir

$$A a |^A |^B \times A a |^A |^B$$

- Elde edilecek olan oranlar aşağıdaki gibi olacaktır:
 - 3/16 pigmentli, A tipi
 - 6/16 pigmentli, AB tipi
 - 3/16 pigmentli, B tipi
 - 1/16 albino, A tipi
 - 2/16 albino, AB tipi
 - 1/16 albino, B tipi

Fenotipik özellikler birden fazla gen tarafından kontrol edilir

- Mendel'in çalışmalarından sonra yapılan deneyler, bazı fenotipik özelliklerin birden fazla genin kontrolü altında olduğunu göstermiştir.
- Bir bitki ya da hayvanın vücut kısımlarının gelişimi tek bir gen tarafından kontrol edilebilir.
- Ancak göz ve saç rengi ya da meyve şekli, birden fazla genin ortak aktivitesi sonucu ortaya çıkar.

Gen etkileşimi

- Genellikle belirli karakterleri etkileyen birkaç geni tanımlamak için kullanılan bir terimdir.
- Burada, ortak bir fenotipin gelişmesi için çok sayıda gen ürününün katkısı vardır.

Epistasi

- Gen etkileşiminin en iyi örneklerinden birisidir.
- Yunanca 'durdurma' (stoppage) anlamına gelir.
- Birden fazla genin aynı fenotipik karakteri kontrol ettiği durumlardır.
- Epistasi 3 farklı şekilde görülebilir.

Epistasi-1. durum

- Çekinik homozigot allelin varlığı, ikinci bir lokusta (ya da diğer birkaç lokusta) bulunan diğer allellerin ifadesini önleyebilir ya da onlara üstün gelebilir.
- Bu durumda ilk lokustaki allelin, diğer lokustakilere karşı epistatik olduğu söylenir.
- Diğer lokustaki alleller ise ilk lokustakilere göre hipostatik'tir.

Epistasi-2. durum

- İlk lokustaki tek bir baskın allel, ikinci lokustaki allelerin ifadesini etkileyebilir.

Epistasi-3. durum

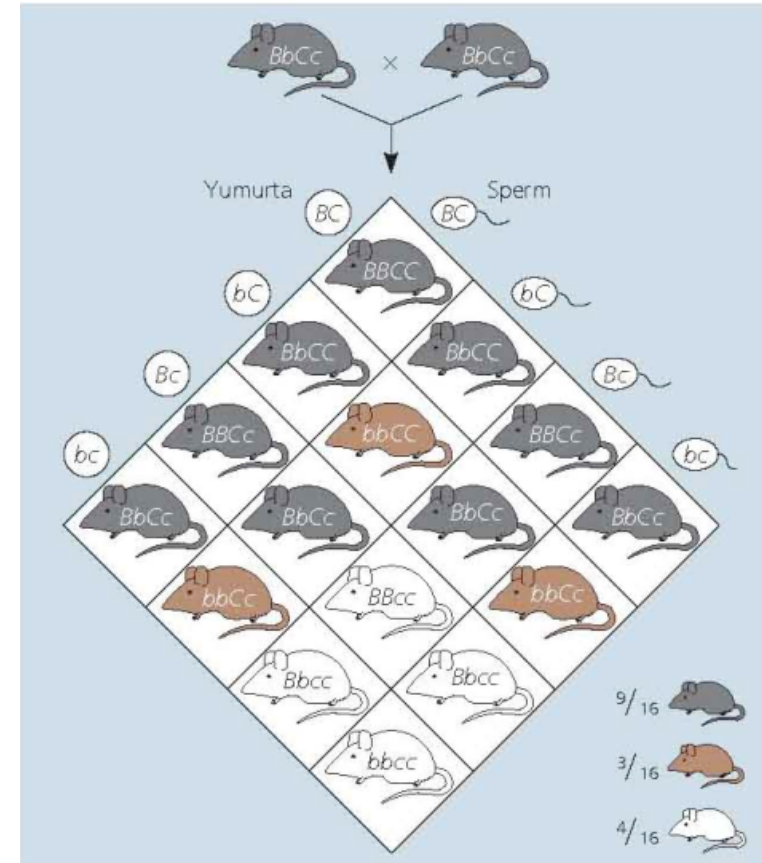
- İki gen çifti birbirinin tamamlayıcısı olabilir.
- Bu durumda belirli bir fenotipin ifadesi için her lokusta en az bir baskın allel bulunması gerekir.

Bombay fenotipi epistasiye örnektir !

- Bombay fenotipli bireylerde homozigot çekinik allel çifti (hh), I^A ve I^B allellerinin ifadesini baskılamaktadır.
- Sadece H genotipli bireyler A ya da B antijeni oluşturabilmektedirler.
- I^A ya da I^B alleli olan ve hh genotipli bireyler 0 (sıfır) kan grubu fenotipi gösterirler.

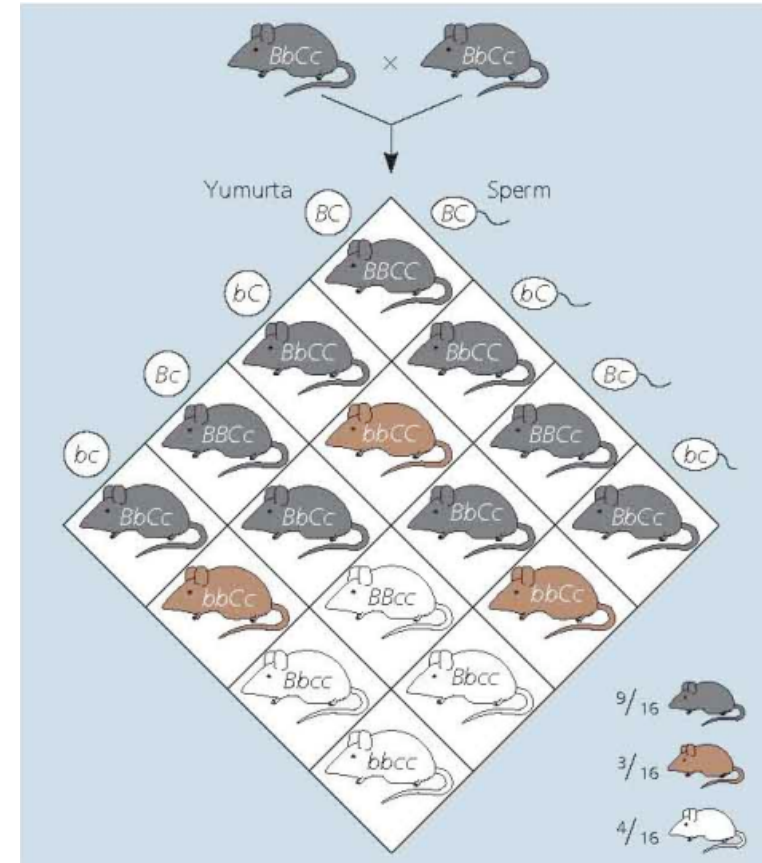
Memelilerde kürk rengi epistasiye örnektir !

- Memelilerde siyah kürk rengi (B), kahverengiye baskındır (b).
- Buna epistatik olan ikinci bir gen ise (C), tüylerde pigment depolanmasını kontrol eder.
- Bu ikinci gen açısından baskın homozigot (CC) ve heterozigot bireylerde (Cc) tüylerde pigment depo edilebilir.



Memelilerde kürk rengi epistasiye örnektir !

- Çekinik homozigot bireylerde ise (cc) tüylerde pigment depo edilememektedir.
- Fare, ikinci lokus açısından homozigot çekinik ise (cc), bu durumda renk, siyah/ kahverengi lokusundaki genotipe bakılmaksızın beyaz (albino) olacaktır.



Gen etkileşimine bir başka rnek: *Drosophila*'da göz rengi

- *Drosophila*, ommatidia adı verilen yüzlerce görme biriminden oluşmuş bileşik gözlere sahiptir.
- Yabanıl göz rengi, her bir ommatidium'da aşağıdaki pigmentlerin karışımı ve birikimi ile ortaya çıkar:
 - Parlak kırmızı drosopterin pigmenti
 - Kahverengi santommatin pigmenti

Gen etkileşimine bir başka rnek: *Drosophila*'da göz rengi

- Pigmentlerin her ikisi de ayrı enzimler tarafından sentezlenir.
- *Drosophila*, yalnızca drosopterin sentezi yapamaz ise gsler kahverengi olacaktır.



Gen etkileşimine bir başka rnek: *Drosophila*'da göz rengi

- *Drosophila*, yalnızca santommatin sentezi yapamaz ise gözler parlak kırmızı olacaktır.



Gen etkileşimine bir başka rnek: *Drosophila*'da göz rengi

- Her iki pigment de sentezlenemezse gözler beyaz olacaktır.



Gen etkileşimine bir başka rnek: *Drosophila*'da göz rengi

- Ancak her iki pigmentin de sentezlendiği durumlarda gözler kiremit-kırmızı (yabanıl tip) olacaktır.



Tamamlama (komplementasyon) analizleri

- Benzer bir fenotip oluşturan iki mutasyon, bağımsız olarak izole edildiğinde ilginç bir durum ortaya çıkar.
- Örn; biri ABD'de diğer Kanada'da iki ayrı araştırmacının birbirinden bağımsız olarak kanatsız arı döl bir *Drosophila* izole ettiklerini ve
- Her iki durumun da çekinik bir mutasyon sonucu ortaya çıktığını gösterdiklerini varsayalım.

Tamamlama (komplementasyon) analizleri

- Her iki soydaki mutasyonun aynı gende olduğunu düşünebiliriz.
- Ancak kanat oluşumu ile ilgili pek çok genin olduğunu bildiğimiz için, bunlardan herhangi birindeki mutasyon kanat oluşumunu engelleyebilir.
- Tamamlama (komplementasyon) analizi olarak bilinen deneysel yaklaşım, böyle iki mutasyonun aynı gende ya da ayrı genlerde olup olmadıklarını belirlememizi sağlar.

cis-trans testi

- *Drosophila* genetikçisi Edward B. Lewis tarafından ortaya atılan komplementasyon analizi, genellikle *cis-trans* testi olarak bilinir.
- *cis*: İki mutasyonun aynı homolog kromozom üzerinde olduğu durumu ifade eder.
- *trans*: Mutasyonların ayrı homologlar üzerinde bulunduğu durumu ifade eder.

Komplementasyon grubu

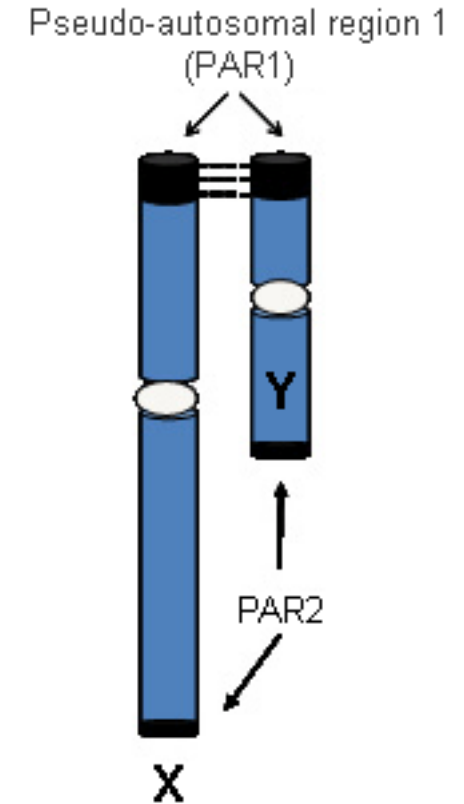
- Komplementasyon analizi, aynı fenotip ile sonuçlanan mutasyonların sayısının saptanmasında kullanılabilir.
- Böylelikle herhangi bir karakterin ortaya çıkmasında bir tek genin mi yoksa daha fazla genin mi işe karıştığı belirlenebilir.
- Aynı gen üzerinde bulunan tüm mutasyonların aynı komplementasyon grubuna girdiği söylenir.

X'e bağlı (X-linkaj) terimi

- X'e bağlı terimi, genlerin X kromozomu üzerinde olduğunu ifade eder.
- Diploit organizmalarda homolog kromozom çiftlerinin tamamında, her bir kromozomun, mayoz sırasında homoloğu ile eőleőecek bölgeleri vardır.
- Ancak X ve Y kromozomu birbirinin homoloğu değildir.

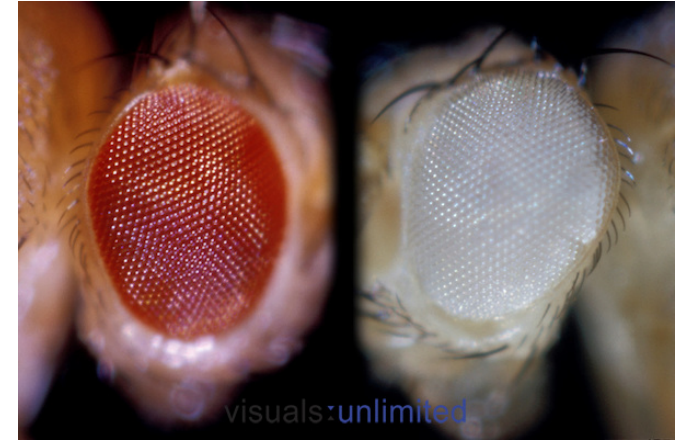
Yalancı otozomal bölgeler

- Mayoz sırasında eşleşme gerçekleşebilmesi için X ve Y kromozomlarının üzerinde homoloji içeren bir bölge bulunmalıdır.
- İnsan X ve Y kromozomları üzerinde böyle iki bölge saptanmıştır.
- Bu bölgelere yalancı otozomal bölgeler (pseudoautosomal regions) adı verilir.



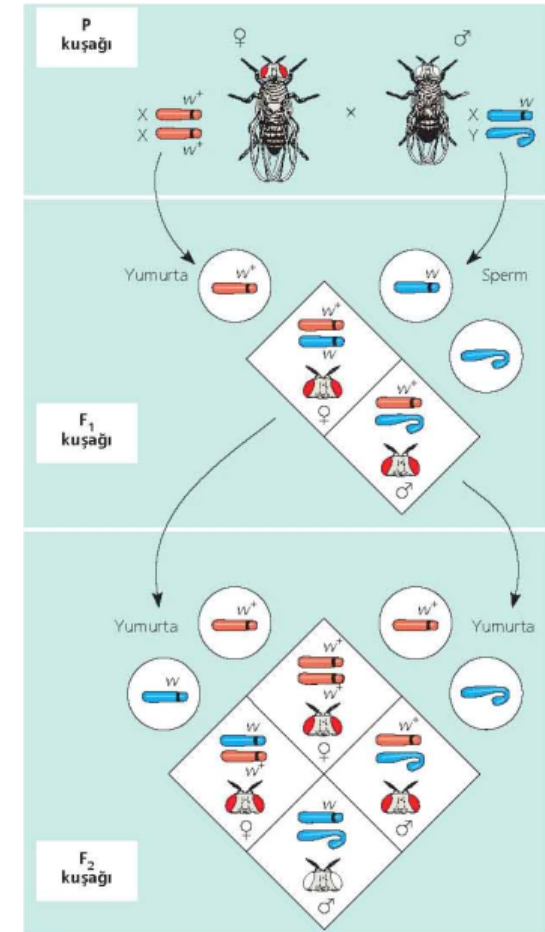
X-linkaj: *Drosophila*' da beyaz göz

- X-linkaj ile ilgili ilk durum 1910 yılında Thomas H. Morgan'ın *Drosophila*'daki beyaz (white) göz mutasyonları sırasında ortaya konulmuştur.
- Normal yabanıl tip göz rengi kırmızıdır ve beyaz göz rengine baskındır.
- Morgan beyaz göz özelliğinin kalıtımının mutant alleli taşıyan ebeveynin cinsiyeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir.



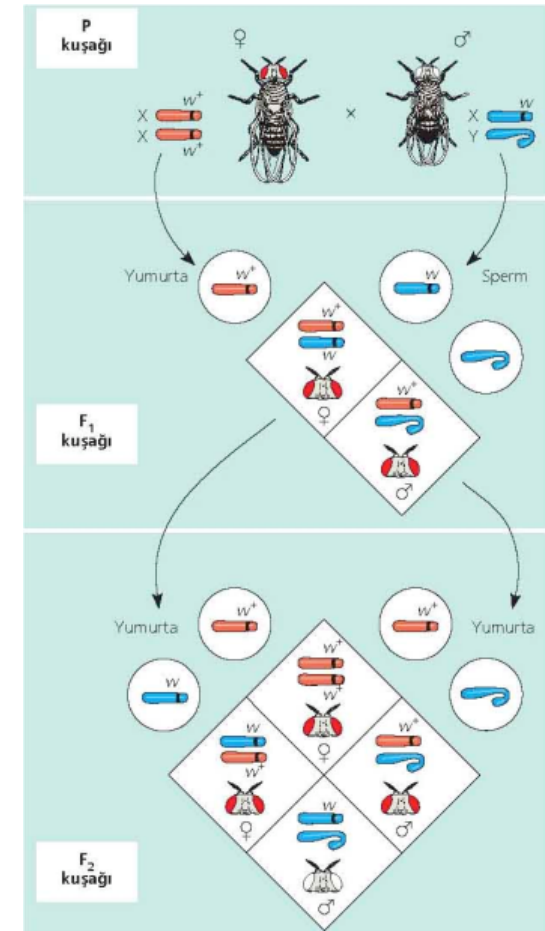
X-linkaj: *Drosophila*' da beyaz göz

- Morgan'ın analizleri, beyaz lokusun, otozomal kromozomlardan birinde değil, X kromozomu üzerinde olduğu sonucunu vermiştir.
- Bu nedenle bu özelliğe X-linkaj denilmiştir.



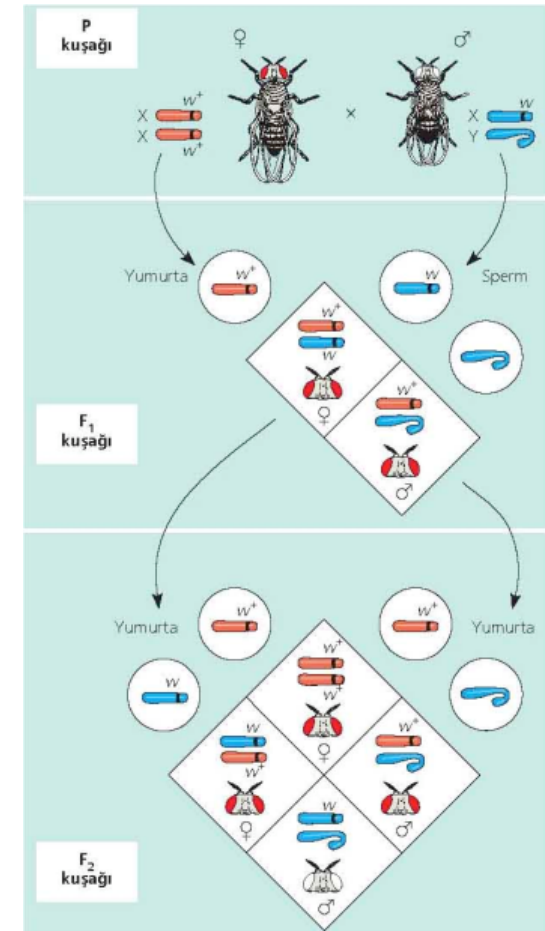
X-linkaj: *Drosophila*' da beyaz göz

- Gerçekte de bu gen X kromozomu üzerinde taşınmaktadır.
- Bu bölgenin Y kromozomu üzerinde karşılığı bulunmamaktadır.
- Dişiler beyaz göz açısından heterozigot olduklarında (XX^W) kırmızı göz fenotipi ortaya çıkmaktadır.



X-linkaj: *Drosophila*' da beyaz göz

- Dişiler beyaz göz geni açısından homozigot resesif olduklarında ($X^{w}X^{w}$) beyaz göz fenotipi ortaya çıkmaktadır.
- Ancak erkekler yalnızca bir X kromozomu taşıdıklarından, beyaz gözlü olabilmeleri için tek bir beyaz göz alleli yeterlidir ($X^{w}Y$).
- X kromozomu üzerinde bulunan birçok genin Y kromozomunda homolojisi bulunmadığı için, erkeklerde X kromozomundaki her allel doğrudan fenotipte ifade edilir.



Hemizigot terimi

- Erkekler X-linkaj genler için ne homozigot ne de heterozigotturlar.
- Bu durum hemizigot olarak ifade edilir.
- Böyle durumlarda alternatif allel yoktur ve baskınlık/çekiniklik kavramları sözkonusu değildir.

Çaprazvari (kris-kros) kalıtım modeli

- Annenin, X'e bağlı bir mutant genin her iki allelini de taşıdığını düşünelim (X^aX^a).
- Anne bu özelliği tüm erkek yavrularına geçirecektir.
- Buna çaprazvari (kris-kros) kalıtım modeli adı verilmektedir.

İnsanlarda X-linkaj

- İnsanlarda birçok gen ve onlar tarafından kontrol edilen özellikler X kromozomu üzerinde taşınmaktadır.
- Bu genlere bağlı hastalıklar arasında;
 - Renk körlüğü
 - Hemofilinin iki tipi
 - Kas distrofisinin iki tipi bulunmaktadır.

X'e bağlı enzim eksiklikleri

- X kromozomu üzerinde pek çok enzimin sentezinden sorumlu gen bölgesi bulunmaktadır.
- Bunlara aşağıdaki örnekler verilebilir:
 - Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
 - Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

- Bu enzimin eksikliğinde, bakla gibi bazı besinlerde ve ilaçlardaki primaquin maddesinin alınmasını takiben şiddetli anemik reaksiyon meydana gelir.



Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz

- Bu enzimin eksikliğinde motor ve mental gerilik meydana gelir.
- Kendiliğinden kötürüm olma ve erken ölüm gerçekleşir.
- Bu hastalığa Lesch-Nyhan sendromu denir.

Duchenne kas distrofisi

- X'e bağlı olarak kalıtılan bir hastalıktır.
- Hastalık 6 yaşından önce etkisini gösterir.
- Genellikle 20 yaşından önce ölüme yol açar.
- Bu hastalık normal olarak sadece erkeklerde görölmektedir.

Eşey sınırlı / Eşey etkili kalıtım

- Diğer bazı özellikler mutlaka X kromozomu üzerindeki genler tarafından ortaya çıkmasa da, bireyin cinsiyeti kalıtımı etkiler.
- Eşey sınırlı kalıtım: Özgöl bir fenotipin ifadesi mutlaka bir cinsiyet ile sınırlanmıştır.
- Eşey etkili kalıtım: Bireyin cinsiyeti fenotipin ifade biçimini etkiler.

Eşey sınırlı kalıtım

- Evcil kümes hayvanlarında kuyruk ve boyun tüyleri erkek ve dişilerde genellikle belirgin bir şekilde farklıdır.
- Tavuklarda daha kısa ve yuvarlak tüyler ortaya çıkarken, horozlarda daha uzun ve daha kıvrık tüyler oluşur.



Eşey sınırlı kalıtım

- Tüy tipinin kalıtımından tek bir otozomal gen çifti sorumludur.
- Allellerin ifadesi, bireyin farklı fenotip göstermesini sağlayan cinsiyet hormonları ile değişir.

Eşey etkili kalıtım

- Koyunlarda boynuz oluşumu
- Sıgırlarda belirli post desenlerinin oluşumu
- İnsanlarda başın üst kısmında saçın seyrekleşmesi



Fenotipik ifade her zaman genotipi yansıtır mı?

- Fenotipik ifade her zaman genotipi yansıtmaz.
- Gen ürünlerinin çoğu, hücrenin iç ortamında iş görür ve hücreler birbirleriyle çeşitli yollarla etkileşir.
- Ayrıca organizma, çeşitli çevresel etkiler altında hayatına devam eder.
- Bu nedenle ortaya çıkan fenotip genellikle bireyin iç ve dış çevresinden etkilenir.

Penetrans ve ifade edilebilirlik (ekspresivite)

- Bazı mutant genotipler, fenotipte yanabil tipten ayırt edilmeyen bireyler oluşturabilir.
- Bazı mutant genotipler ise daima farklı fenotipe sahip olurlar.
- Belirli bir özelliğin ifade derecesi, ilgili genotipin penetransı ve ifade edilebilirliği (ekspresivite) saptanarak nicel olarak çalışılabilir.

Penetrans ve ifade edilebilirlik (ekspresivite)

- Mutant bir genotipin en azından belirli bir derecede ifadesini gösteren bireylerin yüzdesi, mutasyonun penetransı olarak tanımlanır.
- Ekspresivite ise mutant genotipin ifade dağılımını yansıtır.

Genetik baskılama

- Genomdaki mutant bir genin ifadesi, diğer genler tarafından baskılanabilir.
- Bu durumda mutant fenotip yerine, ortaya yanabil tip fenotip çıkacaktır.
- Bu olaya genetik baskılama (suppression) adı verilir.

Genetik baskılama

- Örneğin; *Drosophila*'da;
 - Siyah kıl baskılayıcı
 - Çatal kıl baskılayıcı ve
 - Tüylü kanat baskılayıcı

genleri sırasıyla;
siyah kıl
çatal kıl ve
tüylü kanat
mutant genlerini baskırlarlar.

Genetik baskılama

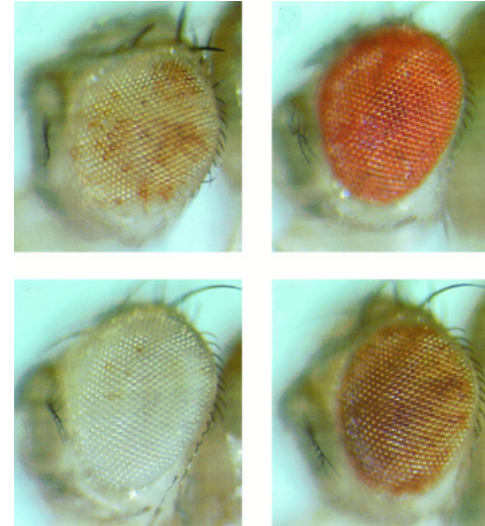
- Normal şartlar altında bu mutant genler açısından homozigot resesif ya da hemizigot bireylerde, fenotipte mutasyonların görülmesi beklenir.
- Ancak baskılayıcı genler sineğin fenotipini kısmen ya da tamamen normale döndürür.

Pozisyon (yerleşim) etkisi

- Bir genin kromozom üzerindeki fiziksel yerleşimi, o genin ifadesini etkilemektedir.
- Böylesi bir duruma pozisyon etkisi adı verilir.
- Örneğin; eğer bir gen translokasyon ya da inversiyon gibi herhangi bir mekanizma ile kromozomun genetik açıdan inaktif bir bölgesine yerleşirse (heterokromatin bölge), ifade edilebilirliği azalır.

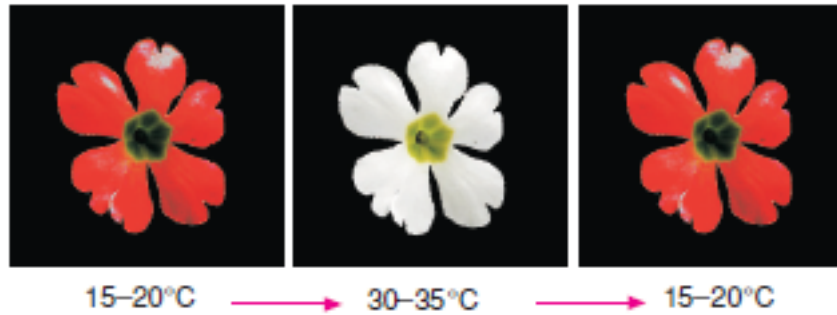
Pozisyon (yerleşim) etkisi

- *Drosophila*'da kiremit kırmızısı göz renginden sorumlu yabanıl tip allel (w^+), X kromozomunun heterokromatin bölgesine yerleşirse beyaz lekelerden oluşan alacalı ya da benekli göz renkleri oluşur.



Sıcaklık etkileri

- Sıcaklık bazı durumlarda fenotipik ifadeyi etkiler.
- Çuha çiçeği 23°C'de yetiştirildiğinde kırmızı çiçekler açarken, 18°C'de yetiştirildiğinde beyaz çiçekler açmaktadır.



Sıcaklık etkileri

- Siyam kedileri ve himalaya tavşanlarında, daha soğuk olan vücut bölgelerinde (burun, kulaklar, patiler vb) bulunan tüyler koyu renklidir.
- Burada pigment üretiminden sorumlu yabanıl tip enzim, düşük sıcaklıkta olan vücut bölgelerinde işlevseldir.
- Sıcaklığın yüksek olduğu diğer vücut bölgelerinde ise etkili değildir.



Besinsel mutantlar

- Mikroorganizmalarda besin moleküllerinin sentezini engelleyen mutasyonlar oldukça yaygındır.
- Bu olay, biyosentetik yoldaki bir enzimin inaktif olmasından ileri gelmektedir.
- Böyle bir mutasyonu taşıyan mikroorganizmaya okzotrof adı verilir.

Besinsel mutantlar

- Örn; ekmek küfü *Neurospora*, lösin aminoasitini üretemezse protein sentezleyemez.
- Eğer üreme ortamına lösin eklenirse bu sorun ortadan kalkar.



Fenilketonüri (FKU) ve Galaktozemi

- Normal bireylerin hiçbir zarar görmeden tüketebildikleri besinsel bir maddenin varlığı ya da yokluğu, mutant bireyleri kötü bir şekilde etkileyebilmektedir.
- Bir mutasyon, bireyin normal beslenmesinde sıkça bulunan bir maddeyi metabolize etmesini engelleyebilir.

Fenilketonüri (FKU) ve Galaktozemi

- Fenilketonüri (FKU) hastalarında fenilalanin aminoasiti metabolize edilemez.
- Galaktozemi hastaları ise galaktozu metabolize edemezler.
- Bu moleküllerin besinsel alınımı azaltılır ya da ortadan kaldırılırsa hastalığın neden olduğu fenotip geri döndürülebilir.

Laktoz intolerans

- Bireylerin, süt şekeri olan laktozu sindirememeleri durumudur.
- Oldukça sık rastlanmaktadır.
- Laktoz insan sütünde % 7, inek sütünde % 4 oranında bulunur.
- Laktozu metabolize edebilmek için laktaz enzimi gereklidir.



Laktoz intolerans

- Doğumdan sonraki ilk birkaç yıl içinde yeterli miktarda laktaz üretilmektedir.
- Ama pekçok insanda, çok geçmeden bu enzimin seviyesi önemli ölçüde düşer.
- Yetiştin yaşa gelindiğinde birey süte karşı hassas hale gelir.



Laktoz intolerans

- Süt tüketimi sonrasında bu bireylerde ishal, gaz sancıları ve mide krampları görülür.
- Bu hastalık Eskimolarda, Afrikalılarda, Asyalılarda ve kökeni bu soylardan olan Amerikalılarda yaygındır.
- Bu toplumlarda süt genellikle, laktoz miktarının düşük olduğu peynir, tereyağı ve yoğurta dönüştürülerek kullanılır.



Genetik ifadenin ortaya çıkış zamanlaması

- Bir organizmanın yaşamı surecinde, genetik özelliklerinin tümü aynı anda ifade edilmez.
- Genin ifade edildiği yaş, normal büyüme ve gelişme aşamalarına uygunluk gösterir.
- İnsanlarda doğum öncesi, bebeklik, ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde farklı genetik bilgiye ihtiyaç vardır.

Genetik ifadenin ortaya çıkış zamanlaması

- Benzer şekilde birçok genetik bozukluk da yaşamın değişik evrelerinde ortaya çıkar:
 - Tay-Sachs hastalığı
 - Lesch-Nyhan sendromu
 - Duchenne kas distrofisi
 - Huntington hastalığı

Tay-Sachs hastalığı

- İnsanlarda ciddi kalıtsal hastalıkların çoğu doğuma kadar belirti vermez.
- Tay-Sachs hastalığı otozomal resesif olarak kalıtılır.
- Ölümcül bir yağ metabolizması hastalığıdır.
- Bu hastalarda hekzosaminidaz A enzimi bozuktur.

Tay-Sachs hastalığı

- Yeni doğan bebekler ilk birkaç ay normal görünümde olurlar.
- Daha sonra gelişimleri yavaşlar, felç ve körlük başlar.
- Hasta bireylerin çoğu 3 yaşına gelmeden ölür.

Lesch-Nyhan sendromu

- X'e bağlı resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır.
- Nükleik asit metabolizmasında (azotlu pürin bazlarının biyosentezinde) bozukluk söz konusudur.
- Kanda ürik asit birikir, zihinsel gerileme, parmaklarda ve dudaklarda felç görülür.

Lesch-Nyhan sendromu

- Hastalık, hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz'ı (HPRT) kodlayan gendeki mutasyon sonucu oluşur.
- Yeni doğan bebekler, hastalığın ilk belirtilerinin görülmesinden önceki 6-8 ay içerisinde normal görünümde dirler.

Duchenne kas distrofisi

- X'e bağlı resesif kalıtım gösterir.
- Kaslarda süreklilik arz eden harabiyet sözkonusudur.
- Genellikle 3-5 yaşına kadar tanı konulamaz.
- Hastalık genellikle 20'li yaşların başında ölümlerle sonuçlanır.

Huntington hastalığı

- Başlangıç yaşı açısından en fazla değişkenlik gösteren hastalıklardan birisidir.
- Otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır.
- Serebral korteksin ön lobunu etkiler.
- 10 yıldan fazla bir süre içerisinde giderek artan hücre ölümleri ortaya çıkar.

Huntington hastalığı

- Beyindeki bozulmaya, kontrolsüz spastik hareketler, zihinsel ve duygusal hasarlar eşlik eder.
- Hastalık ölümle sonuçlanır.
- Her yaşta görülebilmesine rağmen genellikle 30-40 yaşları arasında ve ortalama 38 yaşında görülmektedir.

Genetik beklenti-Miyotonik distrofi (DM)

- Kuşaktan kuşağa şiddeti artan ve gittikęe daha erken yaşlarda ortaya ęıkan kalıtsal hastalılara ilişkin durumlar genetik beklenti ile ağıklanmaya ęalıřılmaktadır.
- Miyotonik distrofi (DM) yetişkinlerde daha yaygın görülen bir kas distrofisidir.
- Otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır.

Genetik beklenti-Miyotonik distrofi (DM)

- Bu hastalığa sahip bireyler, belirtilerin şiddeti açısından farklılık göstermektedir.
- Hafif seyreden bireylerde, ergin yaşlarda katarakt oluşur, ancak kas zayıflığı çok azdır ya da hiç görülmez.
- Ağır seyreden bireylerde, oldukça ağır miyopati görülür ve zihinsel gerilik oluşabilir.
- En şiddetli durumda ise, hasta doğumdan hemen sonra ölür.

Genetik beklenti-Miyotonik distrofi (DM)

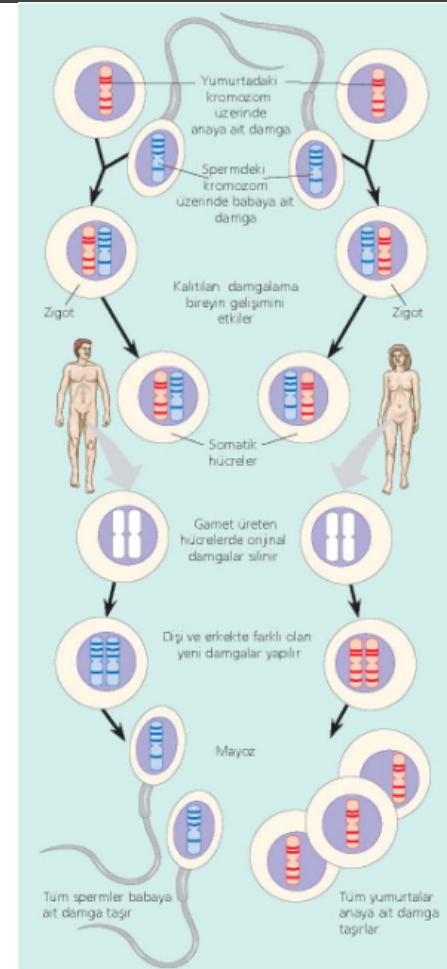
- 1992 yılında bu hastalıktan sorumlu olan mutasyonun moleküler nedeni ve genetik beklentisinin temeli ile ilgili bir açıklama öne sürülmüştür.
- Bu hastalığa ait genin belirli bir bölgesi çok sayıda tekrar edilmektedir.
- Normal bireyler bu tekrar bölgesinden 5 kopya içerirler.

Genetik beklenti-Miyotonik distrofi (DM)

- Hastalıktan az etkilenen bireyler 50 kopya içerirler.
- Çok etkilenenler ise 1000'den fazla kopyaya sahiptirler.
- Peşpeşe gelen nesillerde ise tekrar eden parçanın uzunluğu giderek artmaktadır.

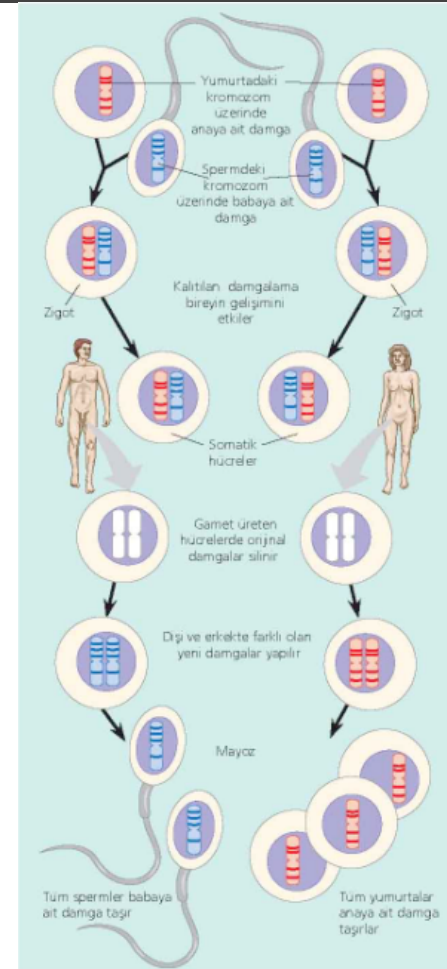
Genomik damgalama (imprinting)

- Belirli bir geni taşıyan kromozomun kökeninin anaya ya da babaya ait olmasına bağlı olarak fenotipik ifade değişebilir.
- Bazı türlerde, belirli kromozomal bölgelerin ve bu bölgedeki genlerin anadan ya da babadan köken almasına bağlı olarak, ifade edilmesini ya da genetik olarak sessiz kalmasını belirten bir çeşit hafıza ya da bir damga bulunmaktadır.



Genomik damgalama (imprinting)

- Damgalanma olayının, gamet oluşumu sırasında ya da öncesinde meydana geldiği düşünülmektedir.
- Bu durum, sperm ya da yumurta oluşturan dokularda farklı işaretli genlerin (ya da kromozom bölgelerinin) bulunmasına yol açar.
- Bu işlem mutasyondan tamamen farklıdır.
- Peşpeşe gelen nesillerde genler anneden çocuğa ve torununa geçerken damgalama profili de değişecektir.



Prader Willi (PWS) ve Angelman (AS) sendromları

- Bu iki sendromun, insanlarda 15. kromozomun aynı bölgesindeki bir damgalama sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.
- Her iki sendromda da 15 no'lu kromozom çiftlerinden birinde aynı bölgenin delesyonu sözkonusudur.
- Eğer delesyon anneden gelen 15 no'lu kromozomda oluşmuşsa Prader-Willi sendromu (PWS) ortaya çıkar.

Prader Willi (PWS) ve Angelman (AS) sendromları

- Eğer delesyona uğrayan 15 no'lu kromozom babadan gelmiş ise Angelman sendromu (AS) ortaya çıkar.
- Prader-Willi sendromunda; kontrolsüz yemek yeme, iştah bozukluğu, şişmanlık, diyabet ve zihinsel gerilik görülür.
- Angelman sendromunda ise; başta zihinsel gerilik olmak üzere, kontrol edilemeyen gülme ve diğer mental bozukluklar görülür.

Damgalamanın moleküler mekanizması

- Damgalamanın moleküler mekanizmasına ilişkin öne sürülen görüşler hala varsayım niteliğindedir.
- Ancak damgalamanın, DNA metilasyonu yolu ile gerçekleştiği düşünülmektedir.
- Omurgalılarda DNA metil transferaz enzimi, metil gruplarını sitozin nükleotitlerinin 5 no'lu karbon atomuna eklemektedir.
- Metilasyonun, gen ifadesini inhibe ettiği bilinmektedir.