

ÖKARYOTLARDA KROMOZOM HARİTALAMASI



Link-Linkaj

- 1900'lü yılların başında genetikçiler, belirli genlerin Mendel'in bağımsız açılım kuralına göre aktarılmadığını, bu genlerin sanki birbirine bağılıymışçasına ayrıldığını ortaya koymuştur.
- Ayrıntılı çalışmalarla, bu genlerin, aynı kromozomların bölümleri olduğu, bunların gerçekte tek bir birim olarak aktarıldığı gösterilmiştir.

Link-Linkaj

- Kromozomlar üzerinde çok sayıda genin bulunduğunu artık biliyoruz.
- Aynı kromozom üzerinde bulunan genler bağlantılı (link) genlerdir.
- Bu genler genetik çaprazlarda bağlantı (linkaj) gösterirler.

Link-Linkaj

- Mayoz sırasında aktarım birimi genler değil kromozomlardır.
- Bu nedenle bağlantılı genler, bağımsız açılım konusunda özgür değildir.

Krossing-over / Rekombinasyon

- Birinci mayotik profaz sırasında homologlar eşleştiğinde kromozom segmentlerinin karşılıklı değiş-tokuşu gerçekleşir.
- Krossing-over adı verilen bu olayda, allellerin homologlar arasında yeniden karılması ya da rekombinasyonu gerçekleşir.

Krossing-over / Rekombinasyon

- Bu olay mayoz sırasında gerçekleşen gerçek bir fiziksel kırılma ve tekrar biraraya gelme durumudur.
- Bir kromozom üzerindeki herhangi iki bölge arasındaki krossing-over derecesi, aralarındaki uzaklık ile doğru orantılıdır.
- Buna bölgeler arası uzaklık (inter locus distance) adı verilir.

Krossing-over / Rekombinasyon

- İki gen bölgesi arasındaki uzaklık ne kadar fazla ise, krossing-over ile birbirlerinden ayrı düşme olasılıkları o kadar fazladır.
- Bu ilişki, genlerin kromozom üzerindeki göreceli yerleşimlerini belirten kromozom haritalarının oluşturulmasına temel teşkil eder.

Krossing-over / Rekombinasyon

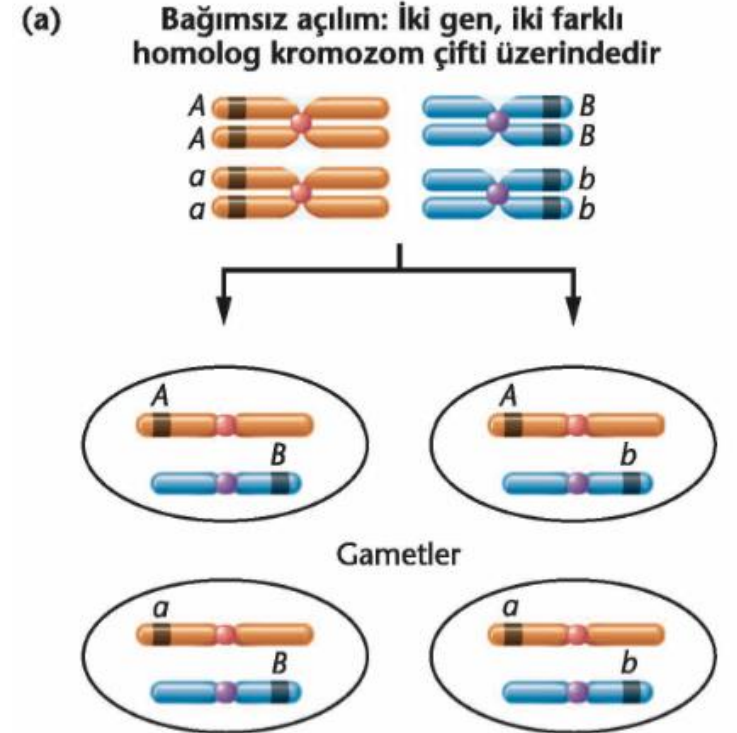
- Bu bölümün sonunda, oldukça merak uyandıran bir sorunun cevabını vereceğiz.
- Yedi gen çalışan Mendel, niçin gen bağlantısı (linkaj) ile karşılaşmadı?
- Yoksa karşılaştı mı?

Kromozomların bağımsız açılımı ve genlerin gametlere dağılımı

- Mayoz ile genlerin gametlere dağılımı konusunda üç farklı ihtimal söz konusudur:
 - Bağımsız açılım: İki gen, iki farklı homolog kromozom çifti üzerindedir.
 - Linkaj: İki gen, tek bir homolog kromozom üzerindedir. Crossing-over yoktur.
 - Linkaj+Crossing-over: İki gen, tek bir homolog kromozom üzerindedir. Kardeş olmayan kromatitler arasında değiş-tokuş gerçekleşir.

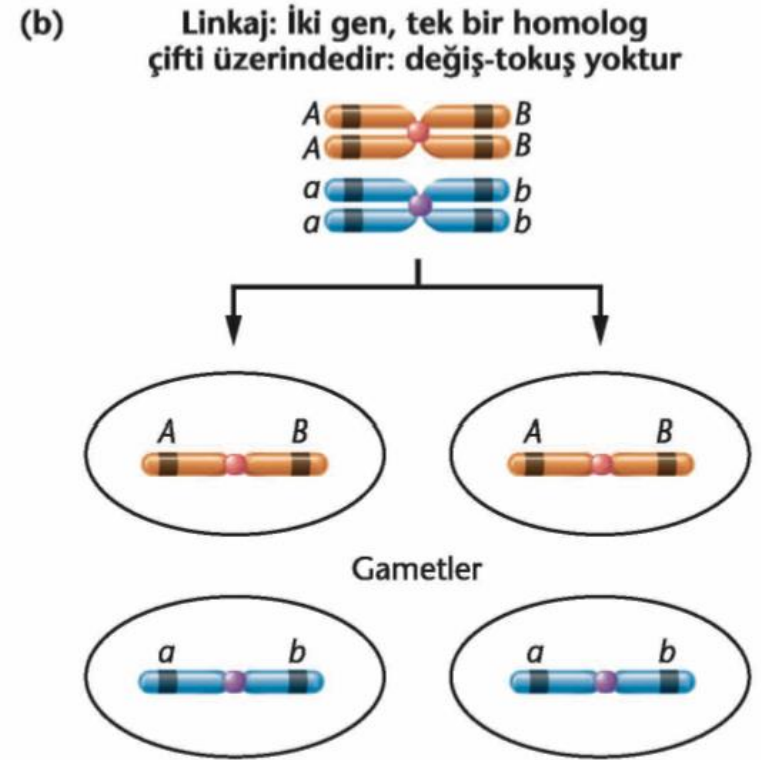
Bağımsız açılım

- Yandaki şekil, her biri bir homozigot gen çifti içeren iki çift kromozomun bağımsız açılım sonuçlarını göstermektedir.
- Burada linkaj görülmemektedir.
- Genetik olarak dört farklı gamet eşit oranda oluşur.
- Bunların her biri, iki genin allellerinin farklı bir kombinasyonunu içerir.



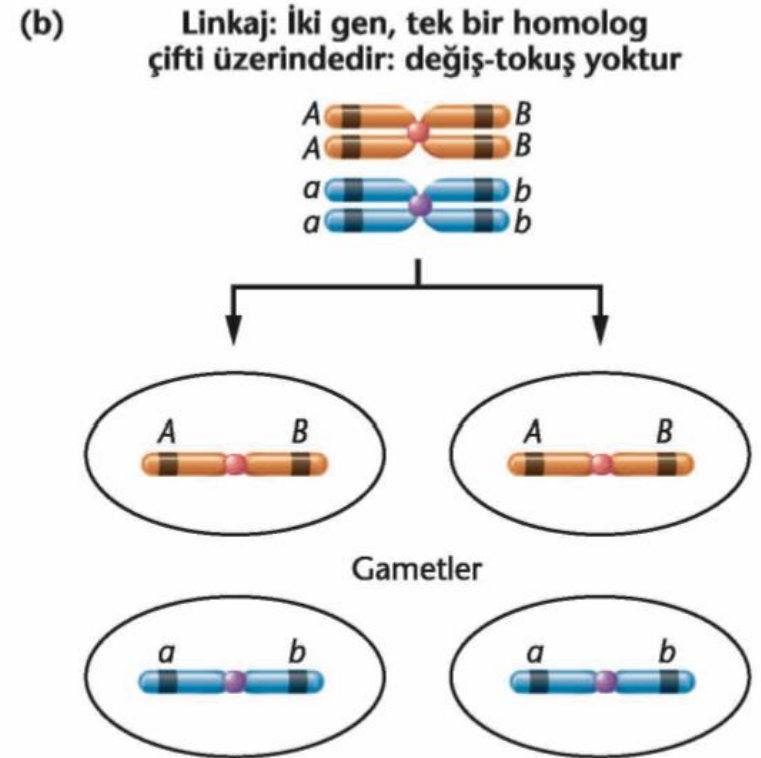
Linkaj

- Yandaki şekilde genler aynı homolog kromozom üzerinde bulunmaktadır (bağlantılı-linkaj).
- Eğer iki gen arasında krossing-over olmaz ise genetik olarak farklı olan sadece iki farklı gamet oluşur.
- Her bir gamet, homologların birinde ya da diğerinde bulunan allelleri alır.



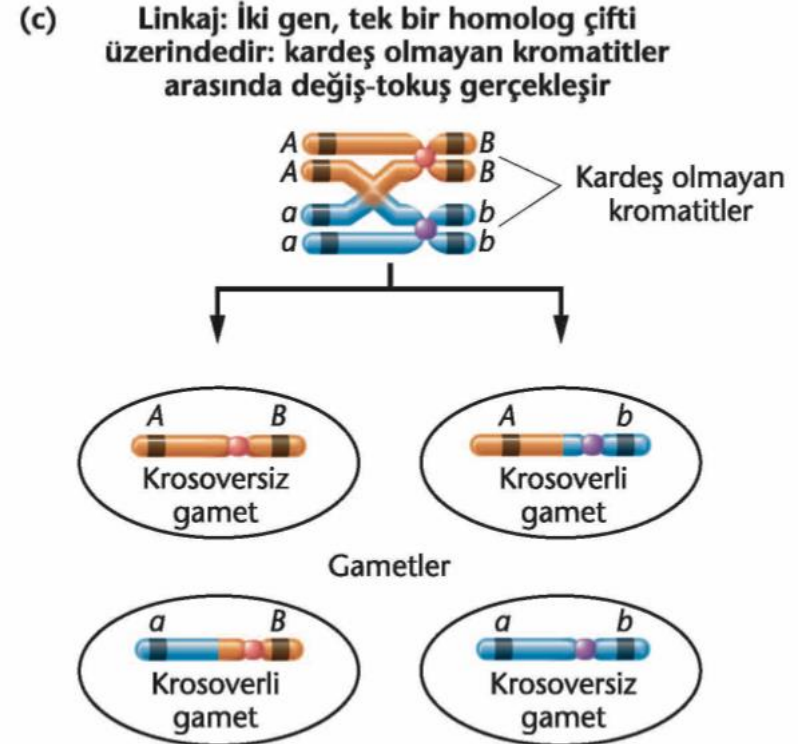
Linkaj

- Bu durumda tam linkaj'dan bahsedilir.
- Tam linkaj, sadece ebeveynlere ait ya da krossing-over'sız gametlerin oluşumu ile sonuçlanır.
- İki atasal gamet eşit oranda oluşur.



Linkaj + Crossing-over

- Yandaki şekil, bağlantılı iki gen arasındaki crossing-over sonuçlarını göstermektedir.
- Bu crossing-over, tetratta bulunan dört kromatitin, kardeş olmayan iki kromatiti arasındadır.
- Bu değiş-tokuş, rekombinant ya da crossing-over'lı gametler denilen iki yeni allel kombinasyonu oluşturur.



Krossing-over frekansı

- Bağlantılı herhangi iki gen arasında oluşan krossing-over frekansı genellikle, bu iki genin kromozom boyunca yerleştikleri bölgeler arasındaki uzaklıkla orantılıdır.
- Rastgele seçilmiş iki gen birbirine ne kadar yakın ise, krossing-over ile ayırılma ihtimali o kadar düşüktür.
- Bu durumda oluşacak atasal gametlerin oranı daha yüksek, rekombinant gametlerin oranı daha düşük olacaktır.

Krossing-over frekansı

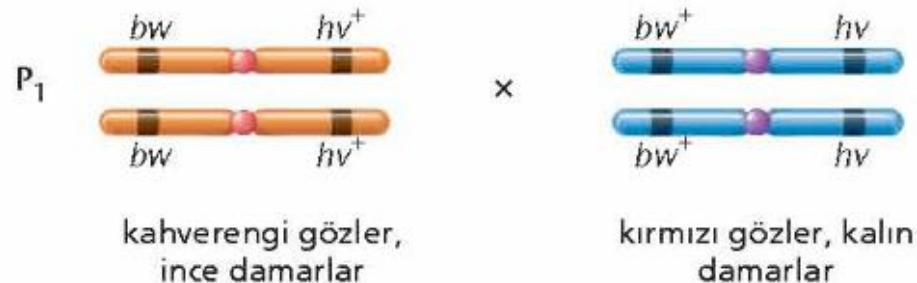
- Diğer yandan bu iki gen birbirine ne kadar uzak ise, krossing-over ile ayrılma ihtimali o kadar yüksektir.
- Bu durumda oluşacak atasal gametlerin oranı daha düşük olurken, rekombinant gametlerin oranı daha yüksek olacaktır.
- Bağlantılı iki gen arasındaki uzaklık çok fazla olduğunda, rekombinant gametlerin sayısı % 50'ye ulaşır.
- Ama bu oranı geçemez.

Krossing-over frekansı

- Eğer % 50 oranında rekombinant oluşmuş ise dört tipin (ikisi atasal, ikisi rekombinant) 1:1:1:1 oranı ile sonuçlanır.
- Bu durumda bağlantılı iki genin aktarımı, bağlantılı olmayan genlerin aktarımından ayrıt edilemeyecektir.

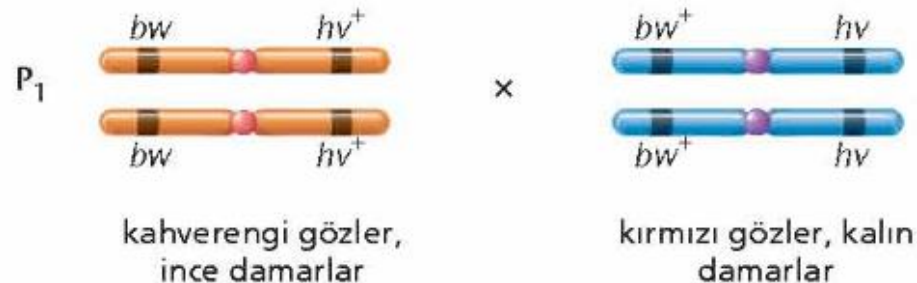
Linkaj (gen bağlantı) oranı

- Linkaj oranına bağlı olarak meydana gelen bireylerin fenotipine göz atmak için aşağıdaki çaprazlamayı birlikte yapalım.
- Bunun için *Drosophila melanogaster*'de birbirine yakından bağlantılı çekinik mutant allellerden kahverengi (brown, bw) göz ve kalın (heavy, hv) kanat damarları arasındaki çaprazı göz önüne alalım.



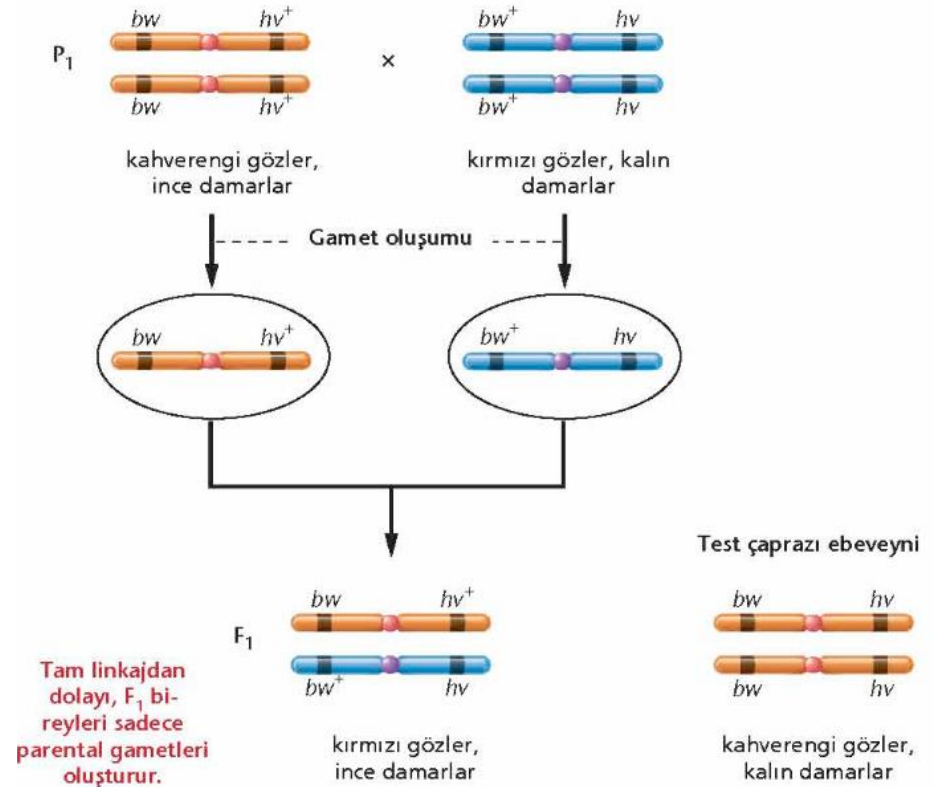
Linkaj (gen bağlantı) oranı

- Normal yabanıl tip alleller, bw^+ ve hv^+ baskın olup sırasıyla kırmızı göz ve ince kanat damarı özelliklerini oluştururlar.
- Bu çaprazlarda mutant kahverengi gözlü ve normal ince damarlı sinekler ($bwbwhv^+hv^+$), normal kırmızı gözlü ve mutant kalın damarlı sineklerle (bw^+bw^+hvhv) eşleştirilmektedir.



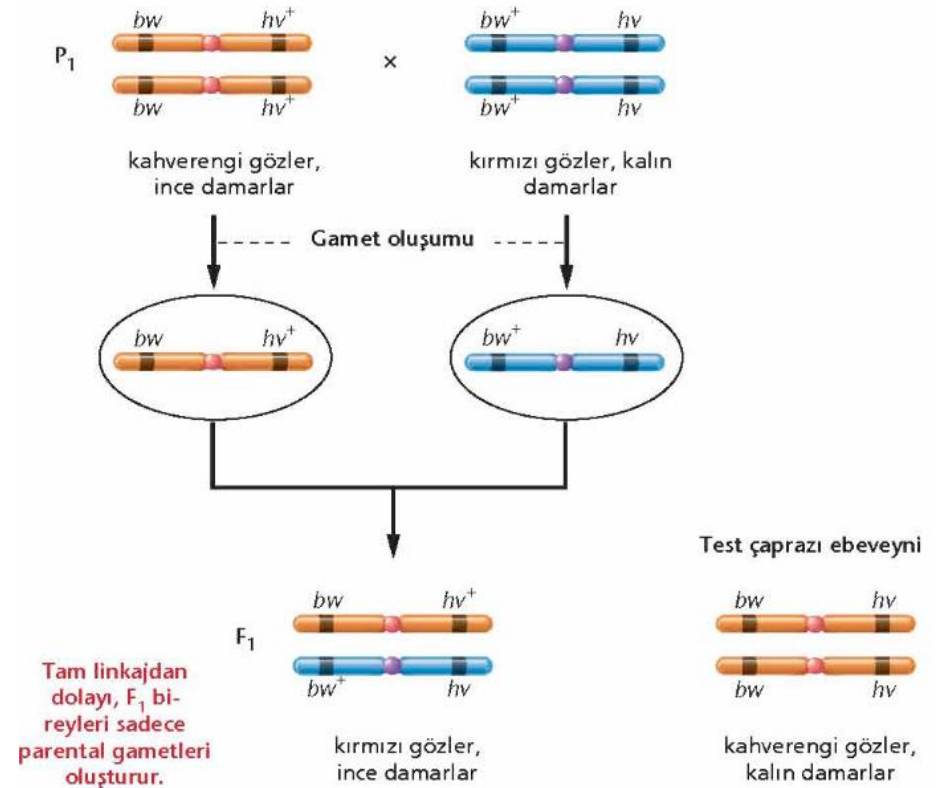
Linkaj (gen bağlantı) oranı

- Genler X kromozomu üzerinde değil de bir otozom üzerinde bulunduğundan erkek ve dişilere ait sembollere gerek yoktur.
- F₁ neslindeki her sinek her bir ebeveyninden, homolog kromozom çiftini oluşturan kromozomlardan birini alır.



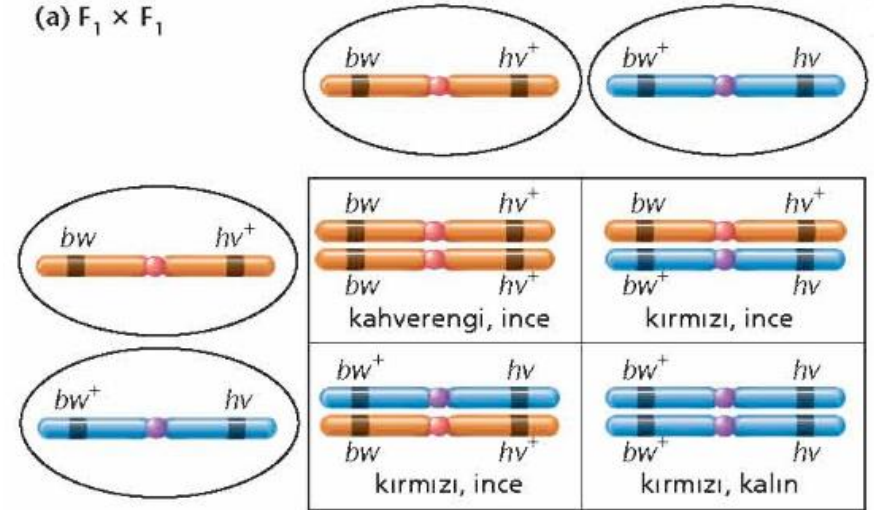
Linkaj (gen bağlantı) oranı

- F_1 neslini oluşturan sineklerin tümü her iki gen çifti için de heterozigottur ve kırmızı göz ve ince damarın baskın özelliklerini gösterir (bw^+bwhv^+hv).
- Tam linkajdan dolayı, F_1 nesli kendi arasında çaprazlandığında sadece atasal gametleri oluşturur.



Linkaj (gen bağlantı) oranı

- F_2 nesli ise hem genotip hem de fenotip açısından 1:2:1 oranında oluşacaktır.
- Oluşan bireylerin $\frac{1}{4}$ 'ü kahverengi gözlü-ince damarlı, $\frac{1}{2}$ 'si kırmızı gözlü-ince damarlı ve $\frac{1}{4}$ 'ü de kırmızı gözlü-kalın damarlıdır.
- Bu oran, iki genin birbirine çok yakın olduğu ve yavru birey sayısının nispeten az olduğu durumlarda gözlenen tam linkaja özgüdür.

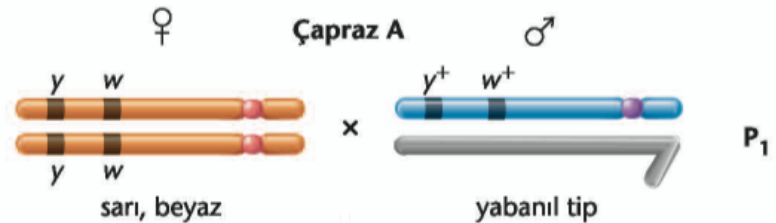
(a) $F_1 \times F_1$  F_2 nesli

1/4 kahverengi, ince: 2/4 kırmızı, ince: 1/4 kırmızı, kalın

1 : 2 : 1 oranı

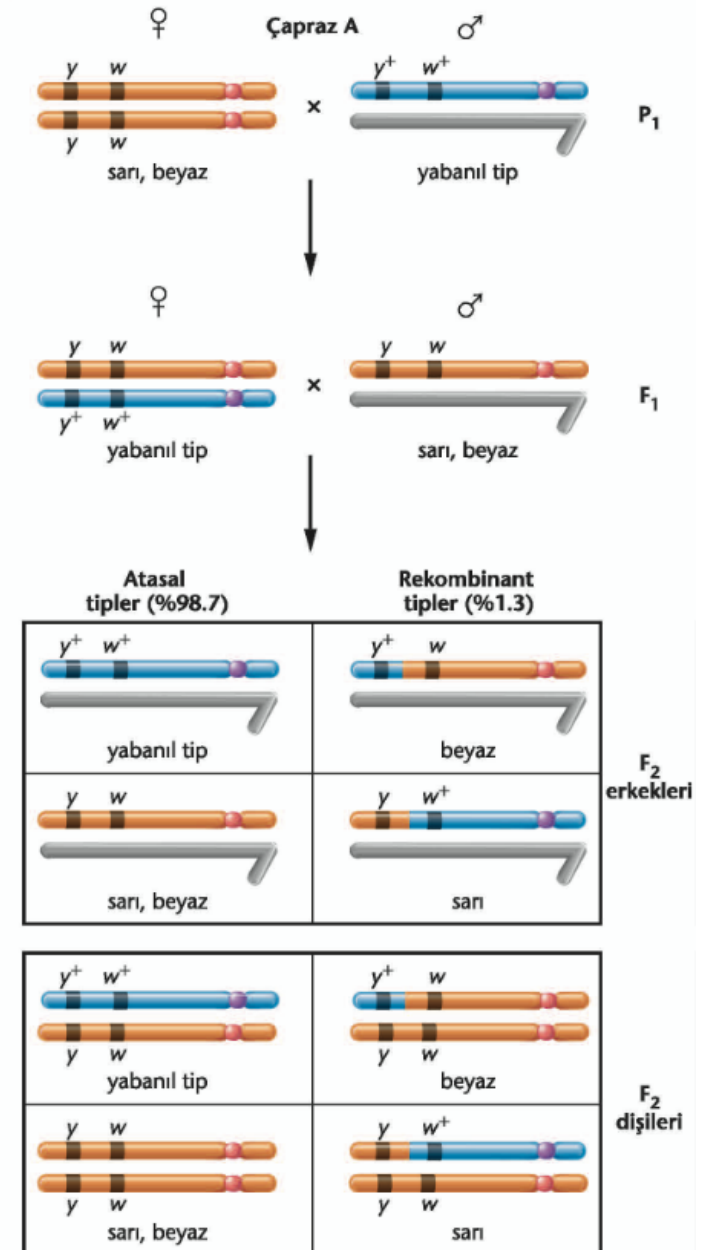
Morgan ve krossing-over

- X-linkajı olayını ilk bulan araştırmacı Morgan'dır.
- Morgan, X kromozomu üzerinde bulunan çok sayıda Drosophila mutasyonunu araştırmıştır.
- Morgan aşağıdaki şekilde A çaprazında görüldüğü gibi mutant sarı vücutlu (yellow, y) ve beyaz gözlü (white, w) dişilerle yabancı tip erkekleri (gri vücutlu ve kırmızı gözlü) çaprazlamıştır.



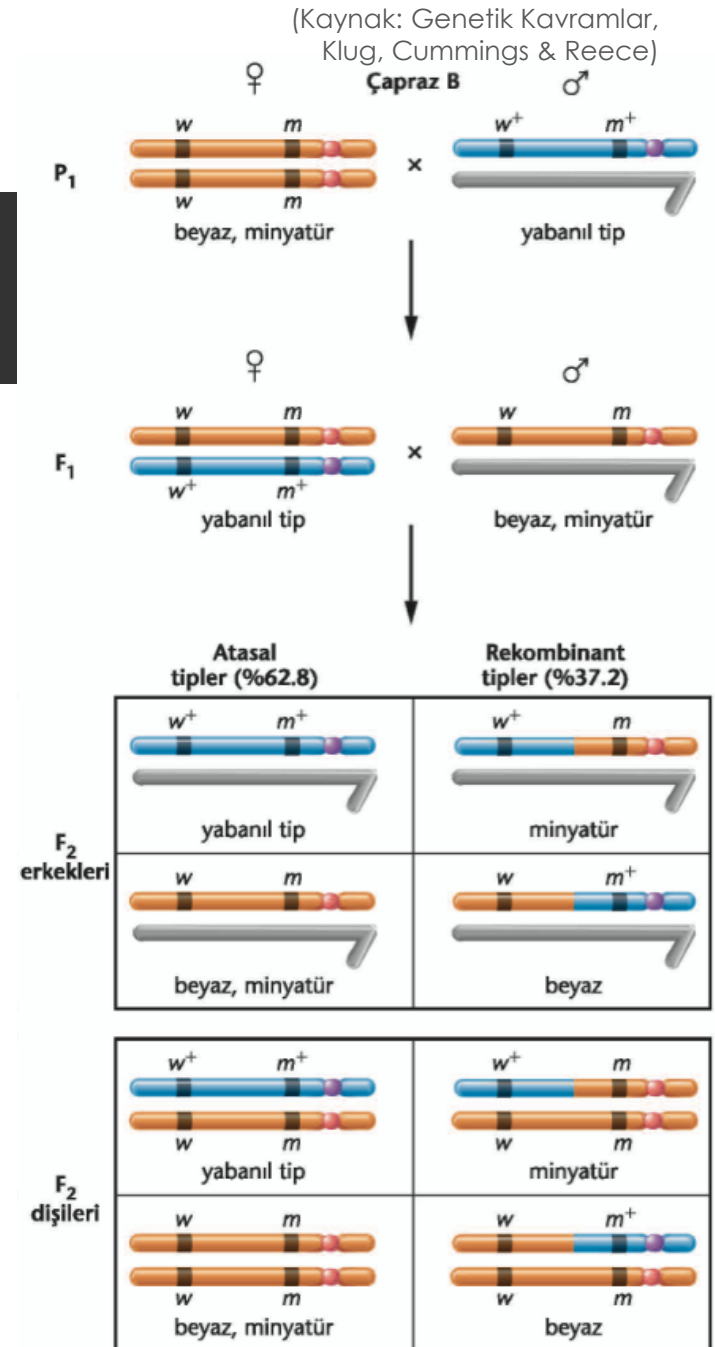
Morgan ve krossing-over

- F₁ dişileri yabancı tip iken, F₁ erkekleri her iki mutant özelliği de ifade etmekteydi.
- F₂'de toplam yavru bireylerin % 98.7'si atasal, % 1.3'ü ise rekombinant tipler idi.
- Genler F₁ sineklerinde gamet oluşumu sırasında sanki birbirinden ayrılıyor gibiydi.



Morgan ve krossing-over

- Morgan'ın B çaprazında ise F_2 fenotiplerinin oranları daha da farklı oluştuktaydı.
- B çaprazında Morgan, beyaz göz (w) ve minyatür kanat (m) mutasyonlarını kullanmıştır.
- Morgan $wwmm$ dişi direyler ile w^+m^+ erkek bireyleri çaprazladığında F_2 bireylerinin % 62.8'i atasal iken, % 37.2'si mutant fenotipe sahip idi.



Morgan ve krossing-over

- Morgan bu sonuçlar ile birlikte iki soru ile karşılaştı:
 - Gen ayrılmasının kaynağı neydi?
 - Görünüştaki ayrılmanın frekansı niçin çalışılan genlere bağlı olarak değişti?

Morgan'ın birinci soruya yanıtı

- Homolog kromozomların mayozda karşılıklı dizilerek kiyazmalar oluşturdukları biliniyordu.
- Morgan, bu kiyazmaların genetik değiş-tokuş açısından önemli olduğunu öne sürdü.

Morgan'ın birinci soruya yanıtı

- Morgan, bu değiş-tokuşların A çaprazında % 1.3 oranında, B çaprazında ise % 37.2 oranında rekombinant gametlere yol açacağını öne sürdü.
- Morgan, bağlantılı genlerin kromozom boyunca doğrusal olarak var oldukları taktirde, herhangi iki gen arasında, değişebilen bir oranda parça alışverişi olabileceği sonucuna vardı.

Atasal
tipler (%98.7)

Rekombinant
tipler (%1.3)

Atasal
tipler (%62.8)

Rekombinant
tipler (%37.2)

Morgan'ın ikinci soruya yanıtı

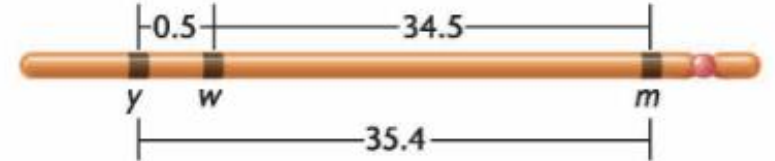
- Kromozom boyunca birbirine yakın iki gen arasında kiyazma oluşması nispeten zordur.
- İki gen birbirine ne kadar yakın ise aralarında oluşacak genetik alış-veriş o oranda azalır.

Alfred H. Sturtevant ve Haritalama

- Alfred H. Sturtevant, Morgan'ın öğrencisidir.
- Hocasının önermesine bağlı olarak genlerin kromozom üzerindeki dizisinin saptanabileceği fikrini ilk kavrayan kişidir.
- Sturtevant önce Morgan tarafından çalışılan sarı, beyaz ve minyatür mutant genleri arasındaki rekombinasyon verilerini topladı.

Alfred H. Sturtevant ve Haritalama

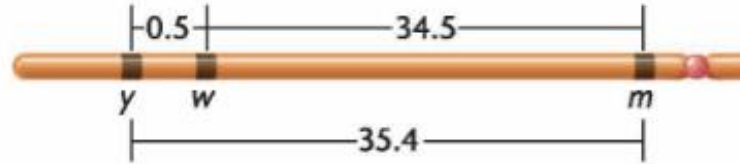
- Bu üç genin her bir çifti arasındaki crossing-over frekanslarının aşağıdaki gibi olduğunu hesapladı:
 - 1) sarı-beyaz % 0.5
 - 2) beyaz-minyatür % 34.5
 - 3) sarı-minyatür % 35.4



ŞEKİL 5-4 *Drosophila melanogaster*'in X kromozomunda bulunan sarı (yellow, *y*), beyaz (white, *w*) ve minyatür (miniature, *m*) genlerinin bir haritası. Her sayı, her biri iki farklı geni içeren üç çaprazın birinde oluşturulan rekombinant yavru bireylerin yüzdesini göstermektedir.

Alfred H. Sturtevant ve Haritalama

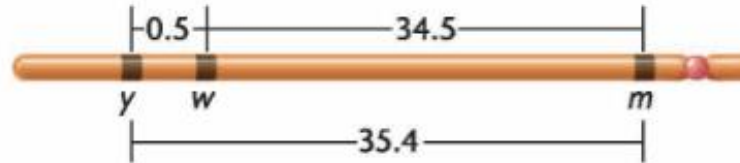
- Dikkat edilecek olursa 1+2 yaklaşık olarak 3'ü vermektedir.
- Buna bağlı olarak Sturtevant bu genlerin kromozom üzerindeki sırasının sarı-beyaz-minyatür şeklinde olabileceğini öne sürdü.
- Sturtevant'a göre sarı ve beyaz genleri birbirine oldukça yakındır, çünkü rekombinasyon frekansları düşüktür.



ŞEKİL 5-4 *Drosophila melanogaster*'in X kromozomunda bulunan sarı (yellow, *y*), beyaz (white, *w*) ve minyatür (miniature, *m*) genlerinin bir haritası. Her sayı, her biri iki farklı geni içeren üç çaprazın birinde oluşturulan rekombinant yavru bireylerin yüzdesini göstermektedir.

Alfred H. Sturtevant ve Haritalama

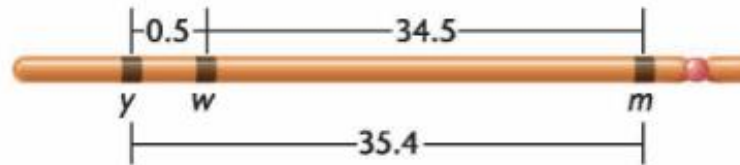
- Bununla birlikte sarı ve beyazın her ikisi de minyatürden oldukça uzaktır.
- Minyatürün sarı ile olan rekombinasyonu, beyaz ile olandan daha fazla olduğu için (35.4'e karşı 34.5) beyazın diğer iki gen arasında olduğunu düşünmüştür.



ŞEKİL 5-4 *Drosophila melanogaster*'in X kromozomunda bulunan sarı (yellow, *y*), beyaz (white, *w*) ve minyatür (miniature, *m*) genlerinin bir haritası. Her sayı, her biri iki farklı geni içeren üç çaprazın birinde oluşturulan rekombinant yavru bireylerin yüzdesini göstermektedir.

Alfred H. Sturtevant ve Haritalama

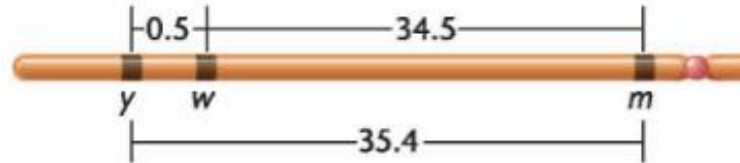
- Sturtevant sonuç olarak crossing-over frekansının, iki gen arasındaki uzaklığın bir göstergesi olduğunu fark etmiştir.
- X kromozomu üzerindeki bu üç genin bir haritasını çıkarmıştır.
- Bu haritada bir harita birimi, iki gen arasındaki % 1'lik rekombinasyona eşit olarak alınmıştır.



ŞEKİL 5-4 *Drosophila melanogaster*'in X kromozomunda bulunan sarı (yellow, *y*), beyaz (white, *w*) ve minyatür (miniature, *m*) genlerinin bir haritası. Her sayı, her biri iki farklı geni içeren üç çaprazın birinde oluşturulan rekombinant yavru bireylerin yüzdesini göstermektedir.

Alfred H. Sturtevant ve Haritalama

- Bu haritada sarı-beyaz arasındaki uzaklık 0.5 harita birimi, sarı-minyatür arasındaki uzaklık ise 35.4 harita birimi olarak alınmıştır.
- Burada harita birimlerinin, uzaklığın göreceli bir ölçümü olduğunu unutmamak gerekir.



ŞEKİL 5-4 *Drosophila melanogaster*'in X kromozomunda bulunan sarı (yellow, *y*), beyaz (white, *w*) ve minyatür (miniature, *m*) genlerinin bir haritası. Her sayı, her biri iki farklı geni içeren üç çaprazın birinde oluşturulan rekombinant yavru bireylerin yüzdesini göstermektedir.

Alfred H. Sturtevant ve Haritalama

- Sturtevant daha sonra X kromozomu üzerinde bulunan diğer bazı genleri de dikkate alarak beş geni içeren bir harita oluşturmuştur.
- Daha sonra yapılan çalışmalarla linkaj ve crossing-over'ın X'e bağlı genlerle kısıtlanmadığı, otozomlar üzerinde de olduğu anlaşılmıştır.

Tek crossing-over'lar

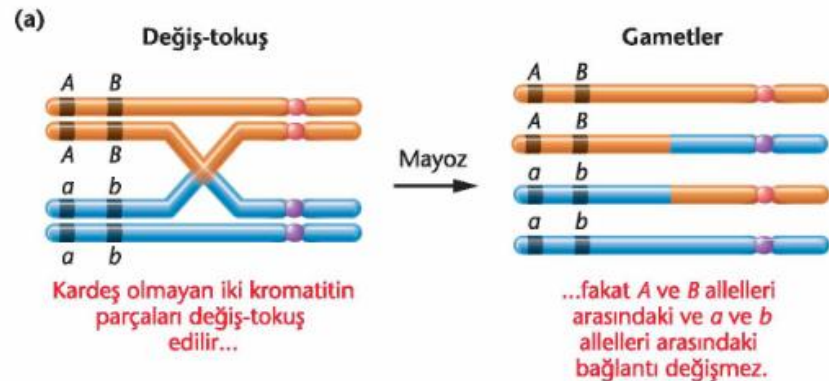
- İki lokus arasındaki göreceli uzaklık, bunların arasında gözlenen rekombinasyon ve crossing-over miktarını neden etkiler?
- Mayoz sırasında belirli sayıda crossing-over her tetratta olur.
- Bu olay, tetratin uzunluğu boyunca rastgele gerçekleşir.

Tek crossing-over'lar

- İki lokus kromozom boyunca ne kadar yakınsa, aralarında tek crossing-over gerçekleşme olasılığı o kadar azdır.
- Bağlantılı iki lokus arasındaki uzaklık ne kadar fazla ise, aralarında oluşacak rastgele bir crossing-over olayının olasılığı o kadar yüksektir.

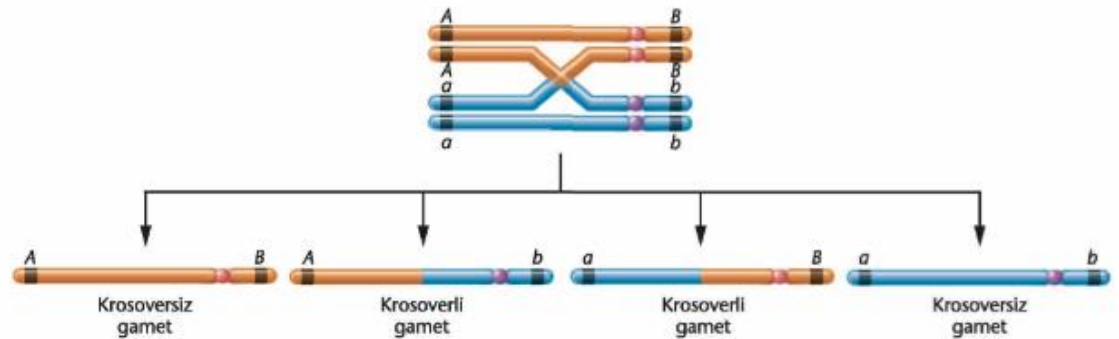
Tek crossing-over'lar

- Aşağıdaki şekilde kardeş olmayan iki kromatit arasında tek bir crossing-over olmuştur.
- Fakat bu olay, iki lokus arasında gerçekleşmemiştir.
- Bu nedenle bu iki lokus kromozomlar arasında karşılıklı yer değiştirmemiştir.



Tek crossing-over'lar

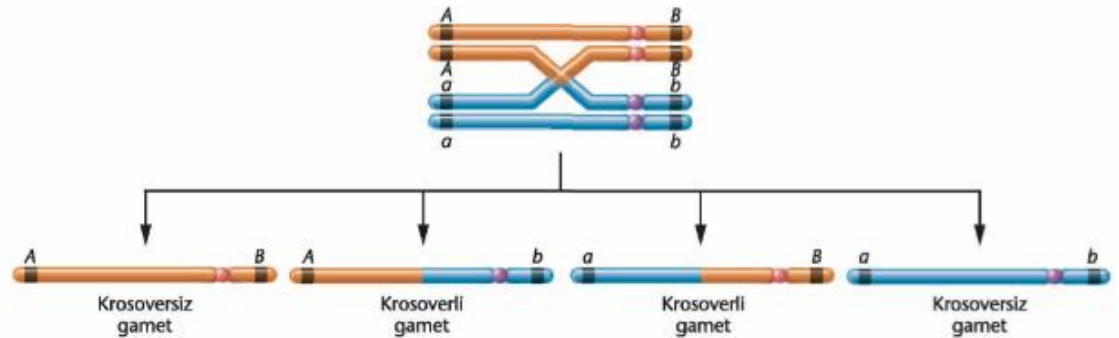
- Aşağıdaki şekilde ise iki lokus birbirinden oldukça uzaktır.
- Crossing-over bu iki lokus arasında gerçekleşmiştir.
- Bu durumda rekombinant gametler ortaya çıkacaktır.



ŞEKİL 5-6 Tetrat aşamasında, kardeş olmayan iki kromatit arasında oluşan tek bir değiş-tokuşun sonuçları. İki tane krossoversiz (atasal) ve iki tane krossoverli (rekombinant) gamet oluşturulur.

Rekombinasyon frekansı neden maksimum % 50'dir?

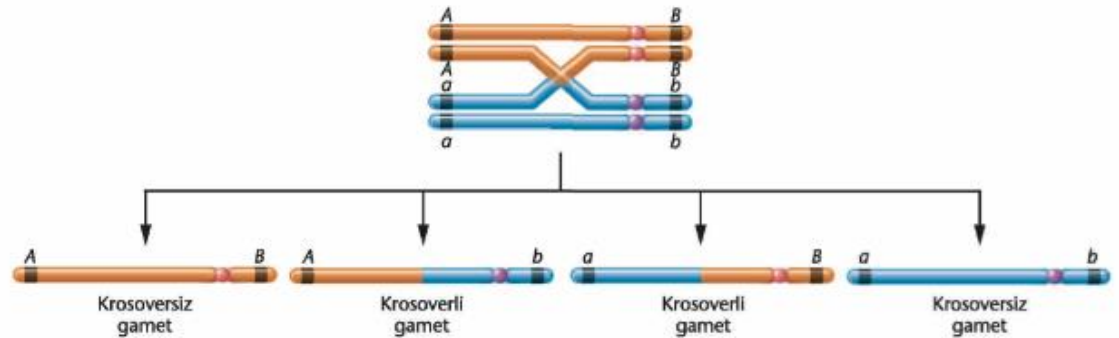
- Kardeş olmayan iki kromatit arasında tek bir crossing-over olduğunda, tetratin diğer iki kromatiti bu değiş-tokuşa katılmayacaktır.
- Mayozun bitişini takiben bunlar, crossing-over'sız gametleri oluşturacaktır.



ŞEKİL 5-6 Tetrat aşamasında, kardeş olmayan iki kromatit arasında oluşan tek bir değiş-tokuşun sonuçları. İki tane krossoversız (atasal) ve iki tane krossoverli (rekombinant) gamet oluşturulur.

Rekombinasyon frekansı neden maksimum % 50'dir?

- Bu durumda bağlantılı iki gen arasında tek bir crossing-over % 100 frekansla olsa bile, rekombinasyon, oluşan potansiyel gametlerin ancak % 50'sinde görülecektir.
- Bu nedenle, iki gen arasında görülebilecek maksimum rekombinasyon frekansı % 50 olabilecektir.



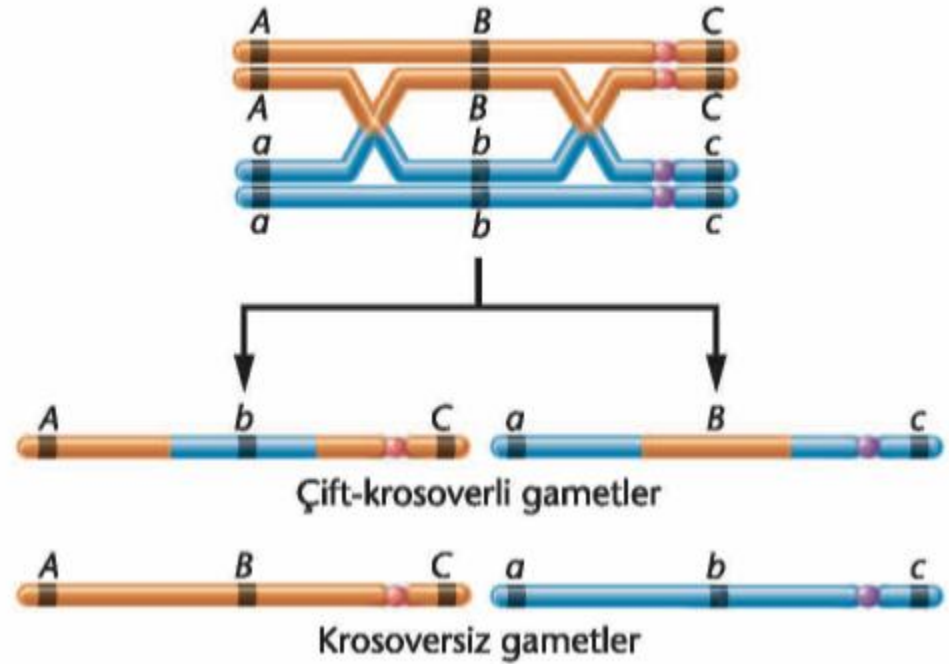
ŞEKİL 5-6 Tetrat aşamasında, kardeş olmayan iki kromatit arasında oluşan tek bir değiş-tokuşun sonuçları. İki tane krosoversiz (atasal) ve iki tane krosovverli (rekombinant) gamet oluşturulur.

Çoklu crossing-over'lar

- Çok sayıda bağlantılı gen çalışıldığında, bunların kromozom boyunca dizilimini saptamak çok daha zordur.
- Bağlantılı üç ya da daha fazla gen birlikte araştırıldığında, öncelikle bunların dizilimini sonra da aralarındaki uzaklığı saptamak gerekmektedir.

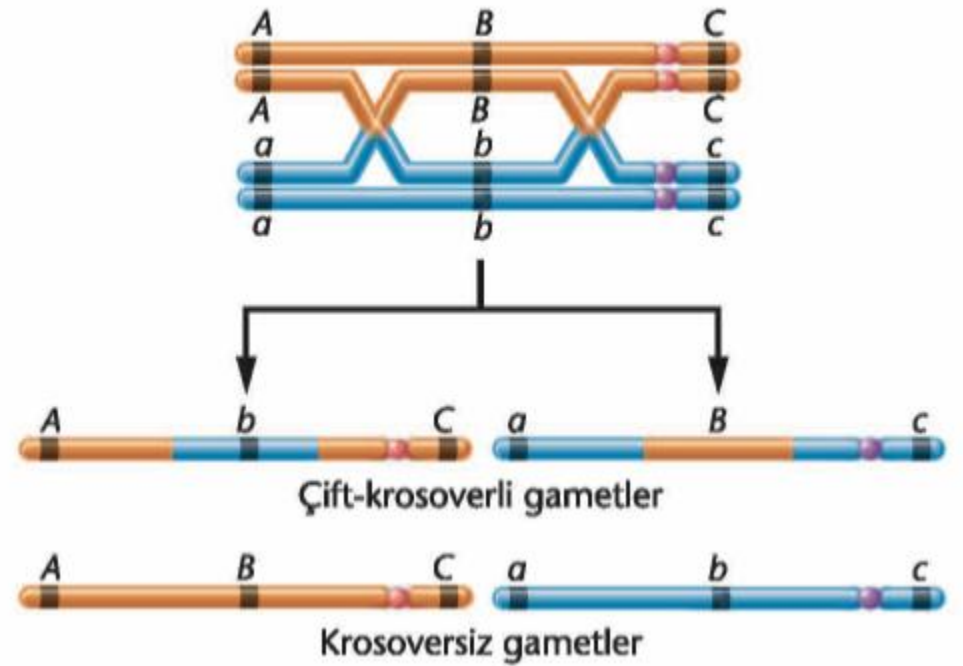
Çoklu crossing-over'lar

- Tek bir tetratta, birkaç crossing-over sonucunda, kardeş olmayan kromatitler arasında iki, üç ya da daha çok değiş-tokuş mümkündür.
- A-B ya da B-C genleri arasında gerçekleşen tek bir değiş-tokuş olasılığı, lokusları ayıran fiziksel uzaklıklarla ilgilidir.



Çoklu crossing-over'lar

- A, B'ye veya B, C'ye ne kadar yakınsa, bu lokuslar arasında gerçekleşecek değiş-tokuş olasılığı da o kadar düşüktür.
- Bir çift crossing-over'ın olması için, iki ayrı, bağımsız crossing-over'in aynı anda olması gerekmektedir



Çoklu crossing-over'lar

- İki bağımsız olayın birlikte olmasının matematiksel olasılığı, her bir olasılığın çarpımına eşittir.
- A-B arasında crossing-over gerçekleşme olasılığının % 20 ($p=0.20$) ve B-C arasında % 30 ($p=0.30$) olduğunu varsayalım.
- Bu iki crossing-over olayının aynı anda gerçekleşme olasılığı $0.20 \times 0.30 = 0.06$ veya % 6'dır.

Çoklu crossing-over'lar

- Bu genlerin kromozom üzerinde birbirine daha da yakın olduklarını varsayalım.
- Birbirine yakın genler arasında crossing-over gerçekleşme olasılığı daha da düşüktür.
- Buna göre A-B arasında crossing-over gerçekleşme olasılığının % 2'ye (0.02) ve B-C'nin ise % 3'e (0.03) düştüğünü varsayalım.

Çoklu crossing-over'lar

- Bu durumda bu iki crossing-over'ın aynı anda gerçekleşme olasılığı $0.02 \times 0.03 = 0.0006$ veya % 0.6 olacaktır.
- Buradan da görüldüğü gibi rekombinasyon frekansı ile genlerin arasındaki uzaklık arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır.

Drosophila'da üç noktalı haritalama

- Bunun için *Drosophila*'da X'e bağlı kalıtılan üç mutant gen ele alınacaktır:
 - Beyaz göz rengi (w)
 - Ekinus göz şekli (ec)
 - Sarı vücut rengi (y)

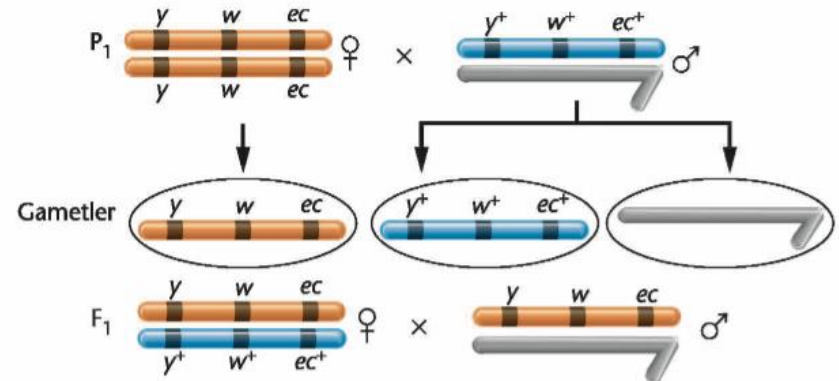
Drosophila'da üç noktalı haritalama

- Çaprazlamaya başlamadan önce genlerin kromozom üzerindeki sırasını bilmemiz imkansızdır.
- Bu nedenle gen sırasının başlangıçta y-w-ec olduğunu varsayalım.



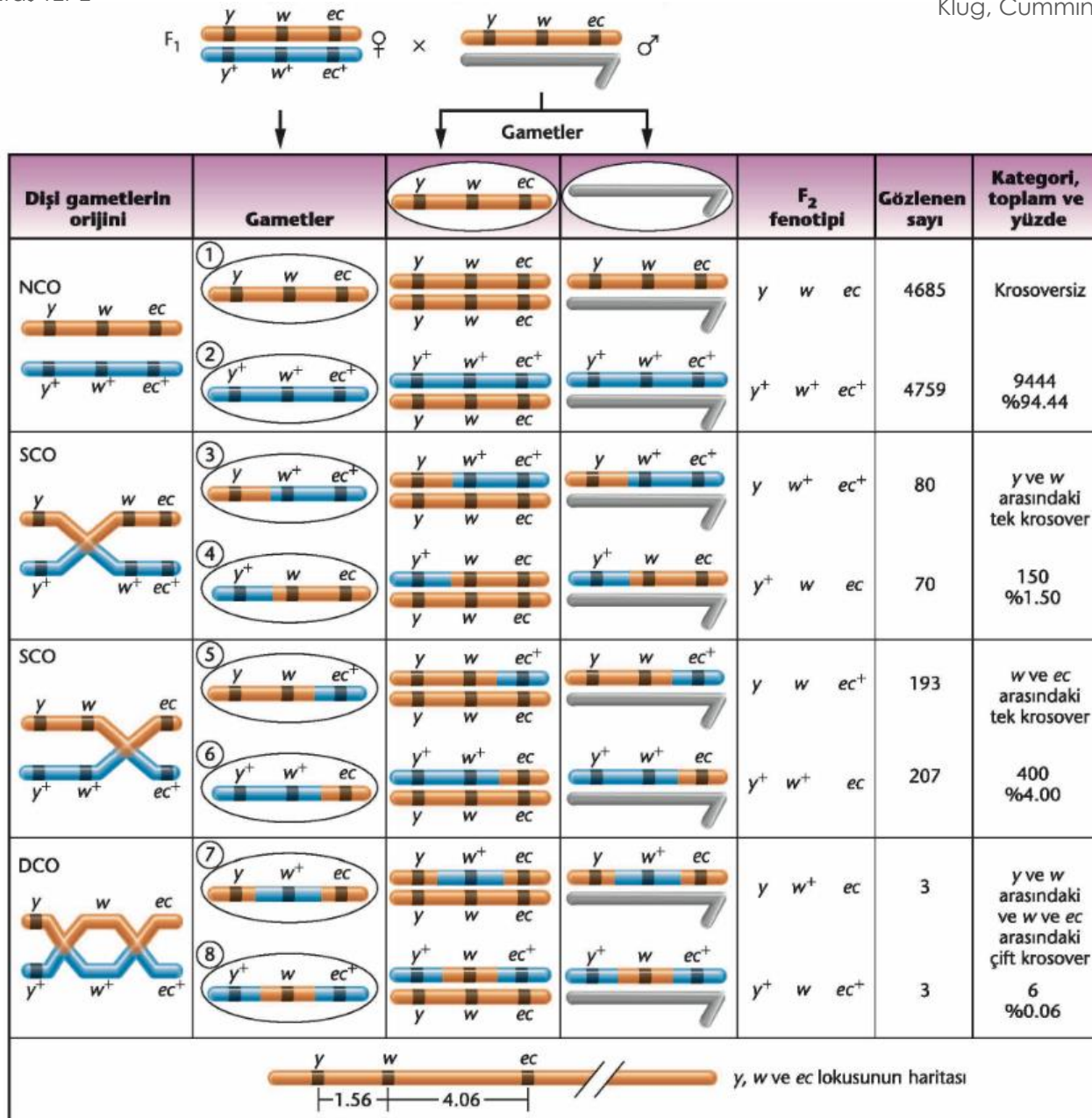
Drosophila'da üç noktalı haritalama

- P neslinde yabani tip allellerin üçü için de hemizigot olan erkekler, üç mutant allel için homozigot olan dişilerle çaprazlanır.
- F₁ neslinde her üç allel açısından hemizigot erkekler ile, heterozigot dişiler ($y^+y w^+w ec^+ec$) oluşur.



Drosophila'da üç noktalı haritalama

- F₂ neslinde crossing-over açısından dört olası durum vardır:
 - 1) Krossing-over olmaması durumu
 - 2) y-w arasında tek crossing-over
 - 3) w-ec arasında tek crossing-over
 - 4) y-w arasında ve w-ec arasında çift crossing-over
- Bu çaprazlamaya ilişkin ortaya çıkan sonuçlar şekil üzerinde ayrıntılarıyla verilmiştir.



Drosophila'da üç noktalı haritalama

- Çaprazlamalar sonucunda aşağıdaki rekombinasyon oranları meydana gelmiştir:
 - Krossing-over'sız birey sayısı ve oranı (9444, % 94.44)
 - y-w arasında tek krossing-over taşıyan birey sayısı ve oranı (150, % 1.50)
 - w-ec arasında tek krossing-over taşıyan birey sayısı ve oranı (400, % 4.00)
 - y-w ve w-ec arasında çift krossing-over taşıyan birey sayısı ve oranı (6, % 0.06)

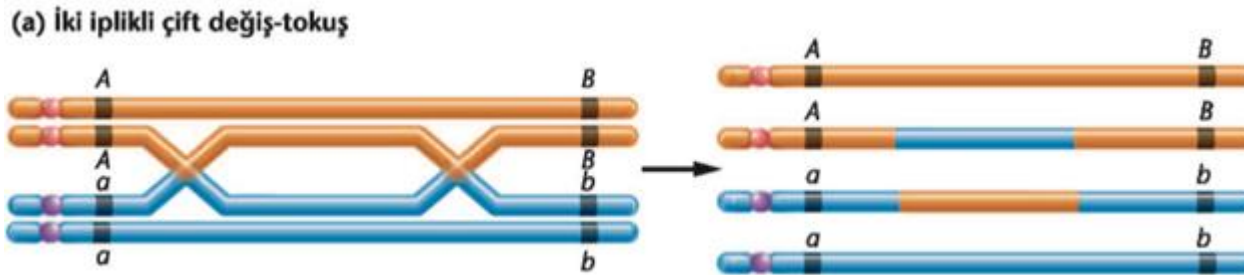
Drosophila'da üç noktalı haritalama

- Çift crossing-over sonucunda meydana gelen oranı (% 0.06), tek crossing-over oranlarının her birinin üzerine eklemek gerekir (1.56 ve 4.06).
- Bu verilere göre rekombinasyon frekanslarına dayalı gen sırası şöyledir:



Değiş-tokuş durumları

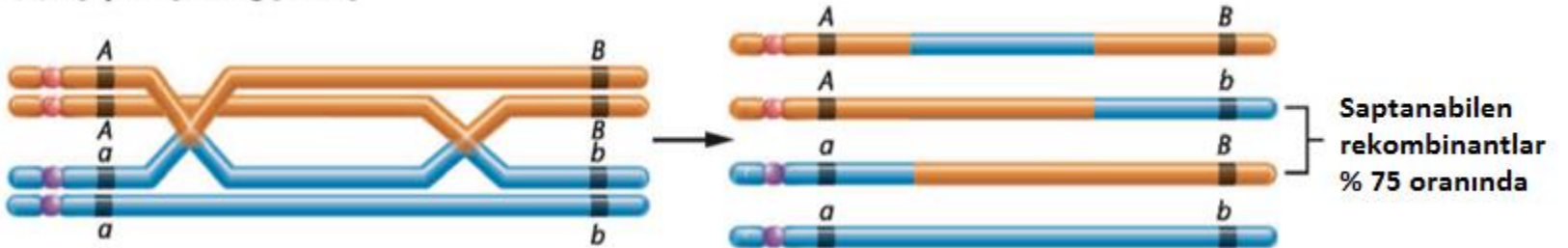
- İki iplikli değiş-tokuş: % 50 oranında rekombinant kromatit oluşturur.



Değiş-tokuş durumları

- Üç iplikli değiş-tokuş: % 75 oranında rekombinant kromatit oluşturur.

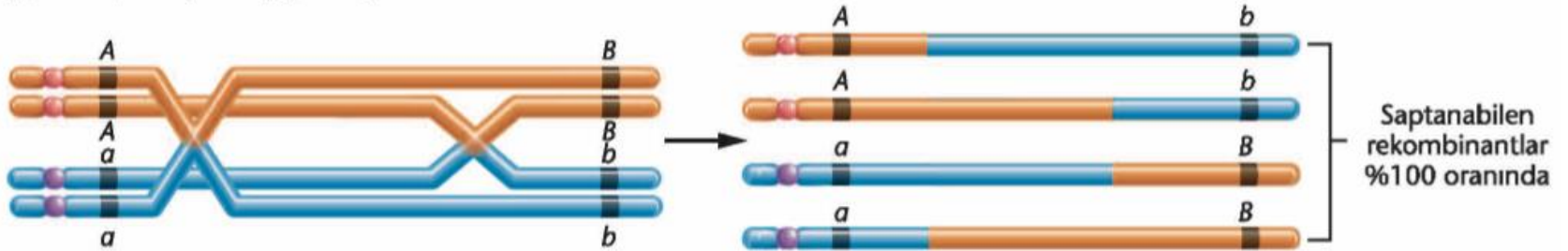
(b) Üç iplikli çift değiş-tokuş



Değiş-tokuş durumları

- Dört iplikli değiş-tokuş: % 100 oranında rekombinant kromatit oluşturur.

(c) Dört iplikli çift değiş-tokuş

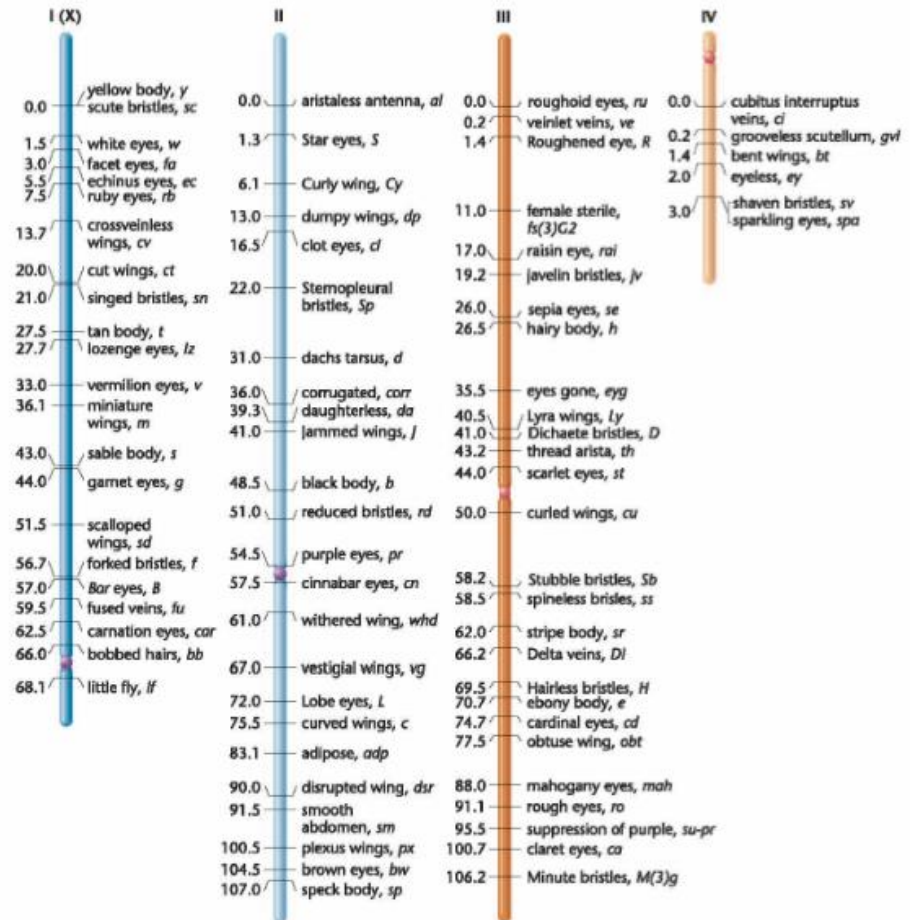


Drosophila genleri büyük ölçüde haritalanmıştır

- *Drosophila*, mısır ve fare gibi organizmalarda çok sayıda mutant keşfedilmiş ve deneysel çaprazlar kolaylıkla yapılmıştır.
- Böylelikle bu organizmaların kromozomlarının kapsamlı bir haritası çıkarılmıştır.

Drosophila genleri büyük ölçüde haritalanmıştır

- *Drosophila*'da X kromozomunun genetik haritası, otozom 2 veya 3'e göre daha az kapsamlıdır.
- Otozom 4, diğer üçü ile karşılaştırıldığında daha küçük kalır.



Fiziksel değiş-tokuşun varlığına ilişkin deliller

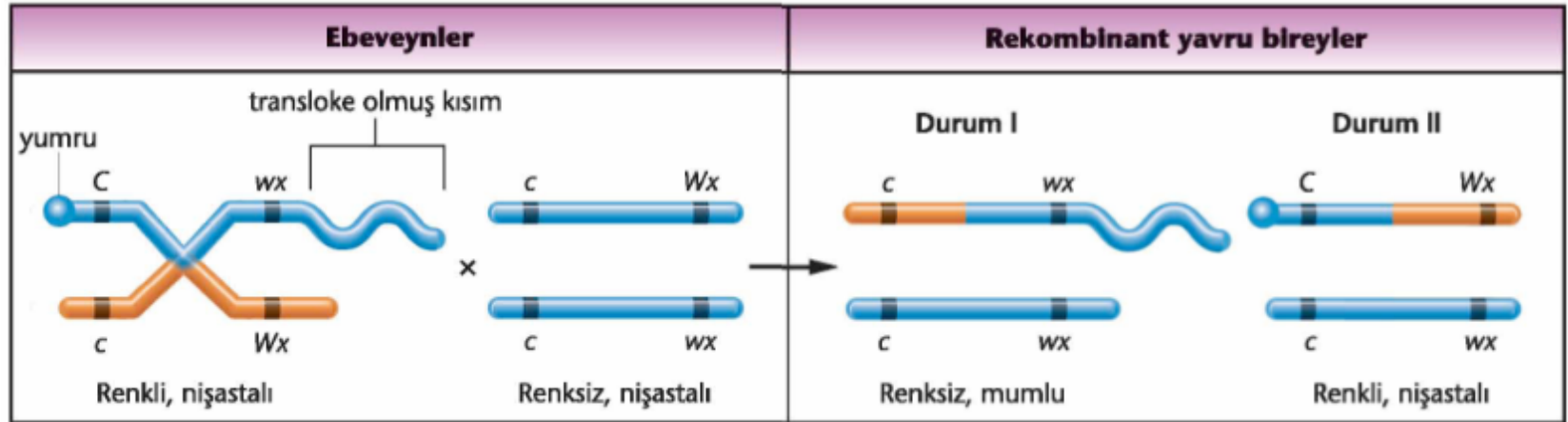
- 1930'larda Harriet Creighton ve Barbara McClintok mısır üzerinde yaptıkları çalışmalar ile fiziksel değiş-tokuşa ilişkin deliller ortaya koymuşlardır.
- Bu araştırmacılar 9. kromozom üzerinde bulunan birbirine bağlı iki geni çalışmışlardır:
 - C: renkli / c: renksiz
 - Wx: nişastalı (starchy) / wx: mumlu (waxy)

Fiziksel değiş-tokuşun varlığına ilişkin deliller

- Araştırmacılar CcWxwx birey ile ccwxwx bireyi çaprazlamışlardır.
- Çaprazlama sonucunda temelde aşağıda beklenen bireyleri elde etmişlerdir:
 - CcWxwx
 - Ccwxwx
 - xxWxwx
 - xxwxwx

Fiziksel değiş-tokuşun varlığına ilişkin deliller

- Ancak araştırmacılar verilen genotiplerin yanı sıra aşağıdaki rekombinant genotipleri de elde etmişlerdir.



Mitotik rekombinasyon olabilir mi?

- Birçok organizmada homologlar mitoz sırasında normal olarak eş oluşturmaz.
- Bu durum, mitozda rekombinasyon (parça değişimi) olamayacağı fikrini doğrurur.
- Ancak *Drosophila*'da mitoz sırasında da sinaps oluşabileceği gözlemlenmiştir.

Mitotik rekombinasyon olabilir mi?

- 1936'da Curt Stern, X'e bağlı çekinik mutasyonlardan sarı vücut ve ucu kıvrık kıl için heterozigot dişilerde, mutant dokunun küçük parçalarını gözlemlemiştir.
- Normal durumlarda heterozigot bir dişi tamamen yanabil tiptir (düz ve uzun tüylü, gri vücutlu).

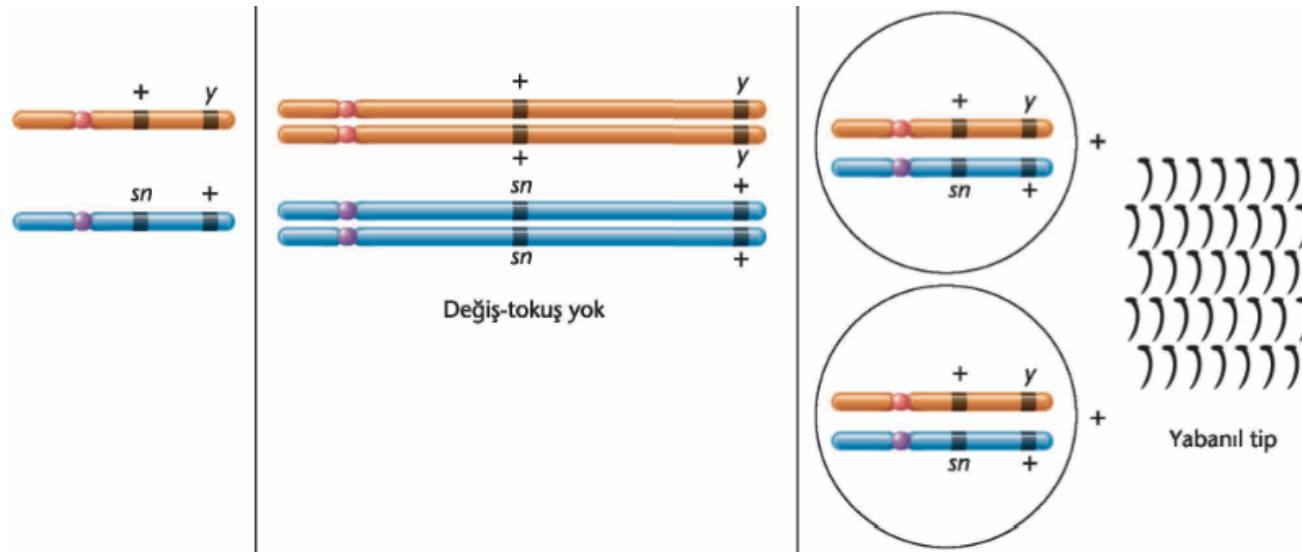


Mitotik rekombinasyon olabilir mi?

- Mutant bireylerde mitoz sırasında bazı hücrelerde sarı (yellow, y) ve ucu kıvrık kıl (singed bristles, sn) lokusları arasında değiş-tokuş olabilmektedir.
- Bazen değiş-tokuş sentromer bölgeden itibaren kromozomun ucuna kadar komple gerçekleşebilmektedir.

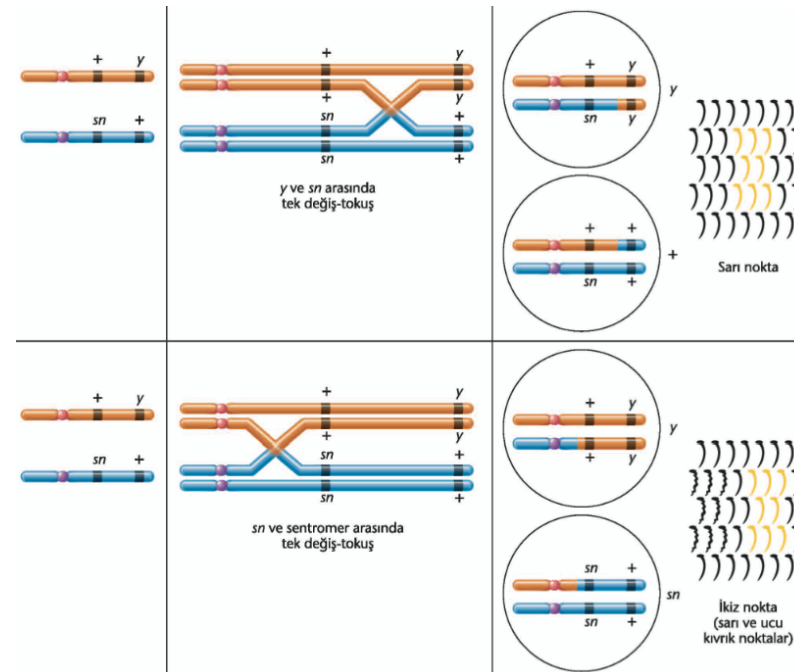
Mitotik rekombinasyon olabilir mi?

- Hiçbir değiş-tokuş olmadığında bütün dokular yabanıl tiptir.



Mitotik rekombinasyon olabilir mi?

- Değiş-tokuştan sonra dokularda sarı bir parça ya da yanyana gelmiş sarı ve ucu kıvrık kıl parçaları ortaya çıkar (ikiz nokta).



Paraseksüel döngü

- 1958'de George Pontecoruo ve çalışma grubu, *Aspergillus* adlı bir mantar türünde de benzer bir olay gözlemlemişlerdir.
- Bu organizmada da mitoz sırasında homolog kromozomlar arasında parça değişimi olabilmektedir.
- Bunun sonucunda rekombinant hücreler oluşmaktadır.
- Pontecoruo, genetik çeşitlilik oluşturan bu olaylara paraseksüel döngü adını vermiştir.

Mitotik rekombinasyon frekansı

- Kural olarak bir organizmada mitotik rekombinasyon olsa bile, mayotik crossing-over'dan daha düşük oranda gerçekleşir.
- Her mayotik tetrad için daima en az bir değiş-tokuş olması beklenir.
- Ancak mitotik değiş-tokuş oranı, mitotik bölünmelerin % 1'i ya da daha düşük oranda gerçekleşir.

Kardeş kromatit değiş-tokuşları

- Diploit organizmaların somatik hücrelerinde homolog kromozomlar genellikle eşleşmez ya da sinaps oluşturmaz.
- Ancak homolog kromozomların kardeş kromatitleri arasında da parça değişimi gerçekleşebilmektedir.
- Bu sayede yeni allelik rekombinasyonlar oluşmaktadır.
- Bu durumun önemli olduğu konusundaki bulgular giderek artmaktadır.

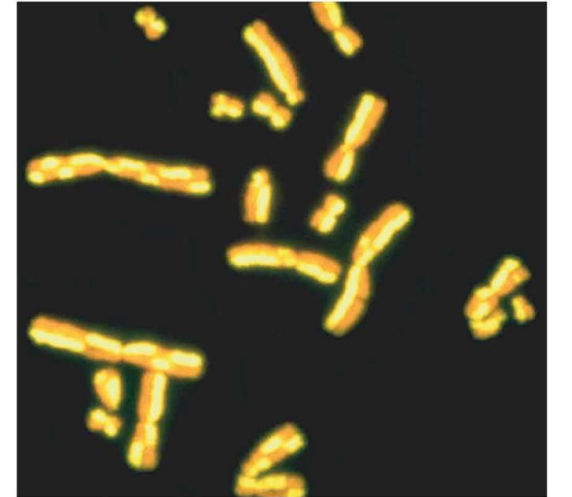
Kardeş kromatit değiş-tokuşlarının belirlenmesi

- Hücreslerin, timin analogu olan bromodeoksiüridin (BUdR) varlığında iki nesil boyunca çoğalmaları sağlanır.
- Dolayısıyla iki kez DNA replikasyonu meydana gelmiş olur.



Kardeş kromatit değiş-tokuşlarının belirlenmesi

- Bunun sonucunda tek ya da her iki iplikçikte BUdR içeren kromatitler bulunur.
- Her iki ilpiği BUdR içeren kromatitler, sadece bir ilpiği BUdR içeren kromatitlere göre daha az parlak boyanır.



Bloom sendromu

- Kardeş kromatitler arasındaki değiş-tokuşun önemini ortaya koyan hastalıklardan birisidir.
- İnsanda 15. kromozomda bulunan BLM genindeki bir mutasyon sonucunda oluşmaktadır.
- Büyümede gecikme, yüz cildinin güneşe aşırı duyarlılığı, bağışıklığın yetersizliği, tümörlere yatkınlık ve anormal davranışlar bu hastalığın belirtilerindedir.

Bloom sendromu

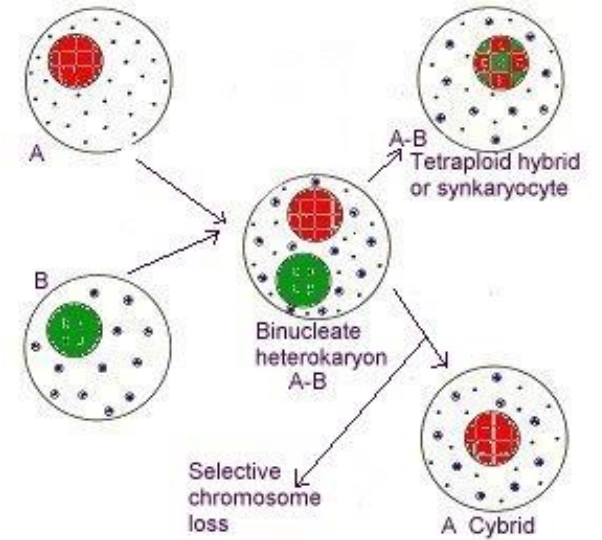
- Hasta bireylerin kromozomları, sağlıklı bireylere göre daha kırılgan ve dayanıksızdır.
- Bu bireylerde aşırı miktarda kardeş kromatit değişimi gözlenmektedir.
- BLM geni, DNA replikasyonunda görev alan DNA helikaz enzimini kodlamaktadır.

Somatik hücre hibridizasyonu

- İlk kez Georges Barsky tarafından keşfedilmiştir.
- Kültürdeki iki hücrenin tek bir hibrit hücre oluşturacak şekilde birleşebileceği gerçeğine dayanmaktadır.
- Barsky başlangıçta iki adet fare hücre hattı kullanmıştır.
- Daha sonra farklı organizmalardan alınan hücrelerin de birleşebileceği anlaşılmıştır.

Somatik hücre hibridizasyonu

- Birleşme gerçekleştiğinde ortak bir sitoplazma içinde iki çekirdek içeren heterokaryon adı verilen bir başlangıç hücre tipi oluşur.
- Uygun teknikler kullanarak insan ve fare hücrelerini birleştirmek olasıdır.
- Birleşen hücrelerin çekirdekleri de birleştikten sonra sinkaryon adı verilen yapı oluşur.



Somatik hücre hibridizasyonu

- Hibrit hücre birçok nesil boyunca çoğalırken zamanla iki türe ait kromozomlardan birisi giderek kaybolur.
- İnsan-fare hibridinde insan kromozomları giderek kaybolur ve sonunda sadece fare kromozomları kalır.
- Bu durum, insan genlerinin üzerinde buldukları kromozomların tayin edilmesini kolaylaştırır.

Somatik hücre hibridizasyonu

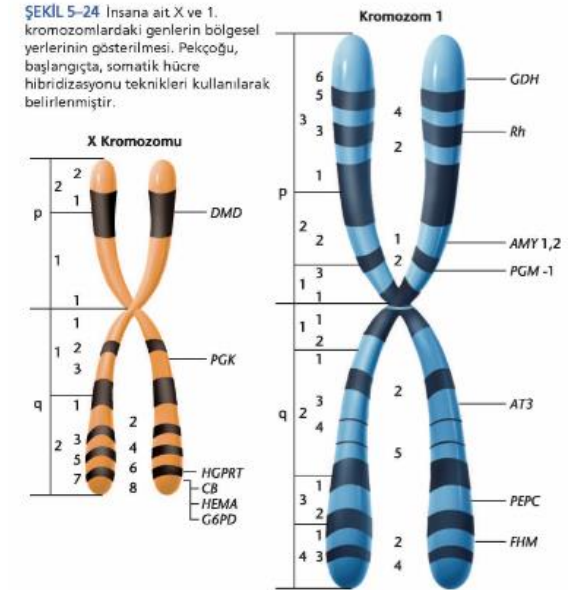
- Örn; eğer insan geninin özgül bir ürünü, üç insan kromozomu içeren bir sinkaryon içinde sentezleniyorsa, bu üründen sorumlu gen, hibrit hücre içinde kalan üç insan kromozomundan birisi üzerinde bulunmalıdır.
- Bu yöntemle hangi genin hangi kromozom üzerinde bulunduğunu tespit etmek mümkündür.

Somatik hücre hibridizasyonu

- Pratikte en sık kullanılan, her biri birkaç insan kromozomunu içeren hücre hatlarının bir panelidir.
- Her bir kromozomun varlığı ya da yokluğunun her bir gen ürününün varlığı ya da yokluğu ile bağlantısı siteni testi olarak adlandırılır.

Somatik hücre hibridizasyonu

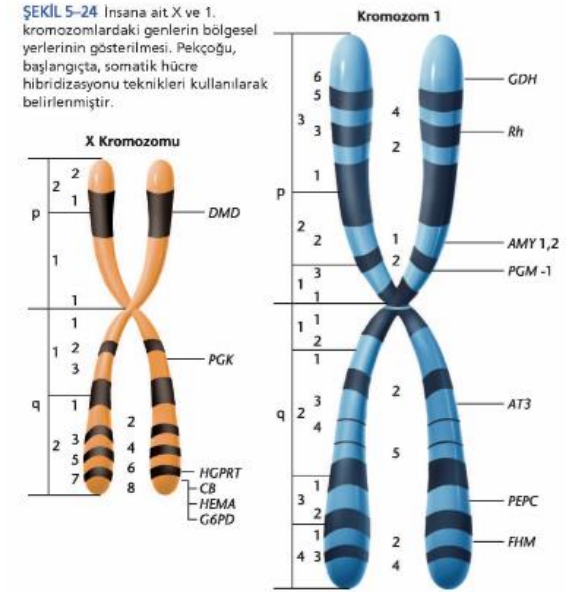
- Yandaki şekilde insana ait X ve 1. kromozom genlerinin yerleşimi gösterilmektedir.
- Bu lokusların pekçoğu, başlangıçta somatik hücre hibridizasyonu ile belirlenmiştir.



Anahtar	Gen	Fonksiyon
AMY	Amilaz	(Tükürük bezi ve Pankreas)
AT3	Antitrombin (Pıhtılaşma faktörü IV)	
CB	Renk Körlüğü	
DMD	Duchenne Kas Distrofisi	
FHM	Fumarat Hidrataz (Mitokondriyal)	
GDH	Glukoz Dehidrogenaz	
G6PD	Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz	
HEMA	Hemofili A (Klasik)	
HGPRT	Hipoksantin-Guanin-Fosforibozil Transferaz (Lesch-Nyhan Sendromu)	
PEPC	Peptidaz C	
PGK	Fosfogliserat Kinaz	
PGM	Fosfoglukomutaz	
Rh	Rhesus Kan Grubu (eritroblastozis fetalis)	

Somatik hücre hibridizasyonu

- Hibrit hücre hatlarında bazen, belirli bir kromozomun parçaları, translokasyon sonucu başka bir kromozoma aktarılır.
- Kromozom bantlama tekniği kullanılarak translokasyonun kökenini belirlemek ve hibrit hücrelerdeki kromozomal bir segmentin varlığını özgül bir gen ifadesi ile ilişkilendirmek mümkündür.



DNA'nın moleküler analizi ve haritalama

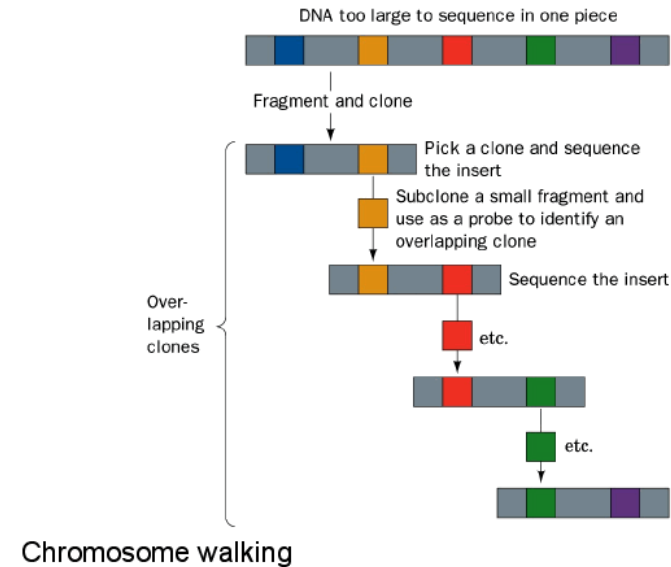
- Bu konudaki ilerleme, rekombinant DNA ve genomik çalışmaları sırasında kullanılan DNA belirteçlerinin (marker) bulunuşu ile kaydedilmiştir.
- Bu belirteçler birçok nesil içeren soyağaçlarında izlenebilmekte ve böylece özgül kromozomlar üzerine haritalanabilmektedir.

DNA'nın moleküler analizi ve haritalama

- Böylece genlerin kromozom boyunca pozisyonları saptanabilmekte ve ayrıntılı gen haritaları oluşturulabilmektedir.
- Söz konusu belirteçler arasında şunlar bulunmaktadır:
 - Mikrosatellitler
 - Minisatellitler
 - RFLP'ler (restriction fragment length polymorphisms)

DNA'nın moleküler analizi ve haritalama

- Kistik fibrozis geninin yeri, kromozom yürümesi (chromosome walking) ya da kromozom atlayışı (chromosome jumping) teknikleri kullanılarak saptanabilmektedir.



Kistik fibrozis

- Aşırı koyu mukus sonucunda, akciğer ve pankreas gibi organların fonksiyonlarının bozulduğu otozomal resesif bir salgı bozukluğudur.
- Önce bu hastalığa yol açan genin 7. kromozom üzerinde olduğu saptanmıştır.
- Daha sonra kromozom yürümesi ile genin, kromozomun uzun kolundaki yeri tam olarak tayin edilmiştir.

Bilgisayar veritabanları ile gen haritalama

- İnsan genom projesinin amacı;
 - Önce insan genomunun DNA dizisini elde etmek
 - Daha sonra da bilgisayar analizi ile genlerin yerlerini saptamaktır.
- Günümüzde bu veriler çeşitli web sayfalarında bulunmaktadır.



Mendel gen bağlantısına rastladı mı?

- Bazı gözlemciler Mendel'in bezelyelerle yapmış olduğu klasik deneylerinde son derece şanslı olduğunu söyler.
- Mendel, çaprazlarının hiçbirisinde yedi mutant karakterin hiçbirisi arasında belirgin bir linkaja rastlamamıştır.

Mendel gen bağlantısına rastladı mı ?

- Ancak gerçekte çalıştığı üç genin kromozom 4'te, iki genin kromozom 1'de ve birer genin de kromozom 5 ve 7 üzerinde yer aldığı bilinmektedir.
- Mendel muhtemelen iki genin birlikte dağılım göstereceği uygun bir çaprazı yapmamıştır.
- Ayrıca genlerin kromozomlar üzerindeki mesafeleri ile krossing-over geçirme olasılıkları arasındaki ilişkiyi de unutmamak gerekir.