

# ÇEKİRDEK DIŞI KALITIM



# Birkaç tanımla ile başlayalım...

- ❖ İki atadan birlikte gelmeyen birçok özellik, çekirdek dışı kalıtım olarak adlandırılan bir kalıtım modelidir.
- ❖ çekirdek dışı kalıtım, çoğunlukla mitokondri ve kloroplastta bulunan genetik bilginin ifade edilmesiyle ortaya çıkar.

# Birkaç tanım ile başlayalım...

- ❖ Mitokondri DNA'sı tarafından belirlenen çekirdek dışı özellikler, çoğunlukla anneden gelen gametler ile aktarılır.
- ❖ Kloroplast DNA'sı tarafından belirlenen çekirdek dışı özellikler, tek atadan veya iki atadan yavruya aktarılabilir.

# Çekirdek Dışı Kalıtım Tipleri

- Anasal etki kalıtları
- Enfeksiyon tipi kalıtımı
- Organel kalıtımı

# Çekirdek Dışı Kalıtım Tipleri

- ❖ Anasal etki kalıtımı: Bu etkide çekirdek genlerinin ürünleri yumurtada depolanır.
- ❖ Ooplazmadan yavruya geçirilir.
- ❖ Bu gen ürünleri, gelişen embriyonun hücrelerine dağıtılır ve fenotipini etkiler.

# Çekirdek Dışı Kalıtım Tipleri

- ❖ Enfeksiyon tipi kalıtım: Bu kalıtım tipi mikroorganizmalarla olan simbiyotik ve parazitik yaşam sonucunda ortaya çıkar.
- ❖ Bu tip durumlarda, konak hücrelerin sitoplazmasında bulunan mikroorganizmalar fenotipin kalıtımını etkiler.

# Çekirdek Dışı Kalıtım Tipleri

- ❖ Organel kalıtımı: Bu tip kalıtımda, yavruların bazı fenotipik özelliklerini kloroplast veya mitokondrilerdeki DNA belirler.
- ❖ Yapılan çalışmalarla, bu organellerin anneden yumurta aracılığı ile yavrulara (tek ebeveyn-uni parenteral) geçtiği kabul edilmiştir.

## Organel kalıtımı kloroplast ve mitokondrideki DNA aracılığı ile olur

- ❖ DNA keşfedilmeden önce kalıtımlarının çekirdekteki genlerden ziyade sitoplazmadaki bir şey ile bağlantılı olduğu biliniyordu.
- ❖ Kalıtım, ooplazma yolu ile çoğunlukla annedendir.
- ❖ Bu durum karşılıklı çaprazlamaların sonuçlarının değişken olmasına neden olmaktadır.
- ❖ Bu modele organel kalıtımı denir.



## Organel kalıtımı kloroplast ve mitokondrideki DNA aracılığı ile olur

- ❖ Kloroplast ve mitokondri DNA 'sına ait mutant allellerin kalıtım modelleri analizlerini yapmak oldukça zordur.
- ❖ Çünkü bu organellerin işlevleri, hem çekirdek hem de organel DNA 'sının gen ürünlerine bağlıdır.

## Organel kalıtımı kloroplast ve mitokondrideki DNA aracılığı ile olur

- ❖ Bir diğer durum ise her yavru için çok sayıda organelin geçişinin söz konusu olmasıdır.
- ❖ Bu gibi durumlarda, organellerden sadece biri ya da çok azı mutant bir gene sahip ise, bu genle ilgili mutant fenotip gözlemlenmeyebilir.

# Organel kalıtımına bir kaç örnek

- ❖ Akşam sefası bitkisinde renk çeşitliliği !!!
- ❖ Carl Cornes, 1908'de kloroplast geçişi ile bağlantılı ilk kalıtım modelini tanımlamıştır.
- ❖ Cornes, akşam sefası (*Mirabilis jalapa*) bitkisinin beyaz, yeşil yada alacalı renkli yaprakların bulunduğu dallara sahip bir çeşidini bulmuştur.

## Akşam sefası bitkisinde renk çeşitliliği

- ❖ Mümkün olan tüm çaprazlama kombinasyonlarında, kalıtım kesinlikle tohum taslağı (ovum) kaynağının fenotipi tarafından tayin edilmektedir.
- ❖ Cornes, sitoplazmasını zigota çok az aktaran yada hiç aktarmayan polenin, oğul dölün fenotipi üzerinde görünen bir etkisi olmadığı için kalıtımın anasal sitoplazma aracılığı ile olduğu sonucuna varmıştır.

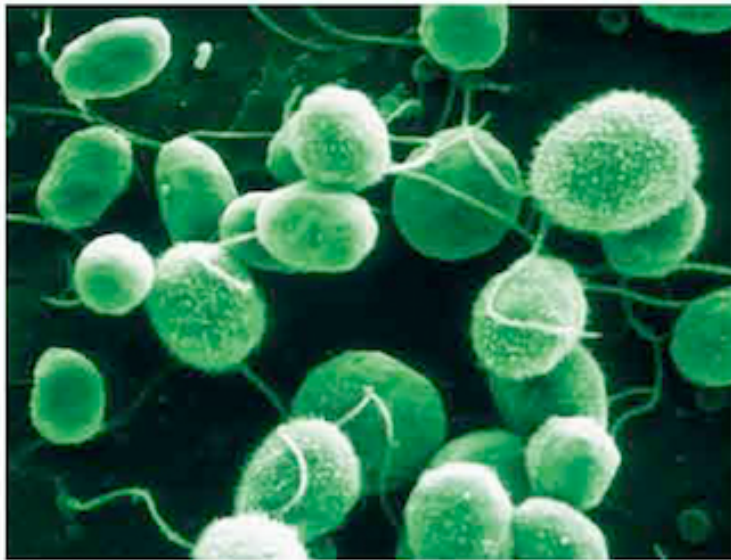
# Akşam sefası bitkisinde renk eşitliliği



## *Chlamydomonas*'da kloroplast mutasyonları

- ❖ Ruth Sager, 1954'te streptomisine dirençli ( $str^R$ ) ilk mutasyonu izole etmiştir.
- ❖ Her ne kadar *Chlamydomonas*'ın eşleşen iki tipi  $mt^+$  ve  $mt^-$  zigota eşit sitoplazmik katkıda bulunuyor gibi görünse de;
- ❖  $str^R$  fenotipinin sadece  $mt^+$  tip ebeveynden aktarımı sağlanabilmiştir.

# *Chlamydomonas*'da kloroplast mutasyonları



$$str^R mt^+ \times str^S mt^-$$


$1/2 mt^+$	$1/2 mt^-$
hepsi $str^R$	

$$str^S mt^+ \times str^R mt^-$$


$1/2 mt^+$	$1/2 mt^-$
hepsi $str^S$	

# Mitokondri mutasyonları

- ❖ *Neurospora*'da Poky Örneği !!!
- ❖ Mitokondri mutasyonları da sitoplazma yolu ile aktarılır.
- ❖ Marry B. Mitchell ve Hershell K. Mitchell, 1952 yılında ekmek küfü olan *Neurospora crassa* üzerinde çalışmalar yapmıştır.



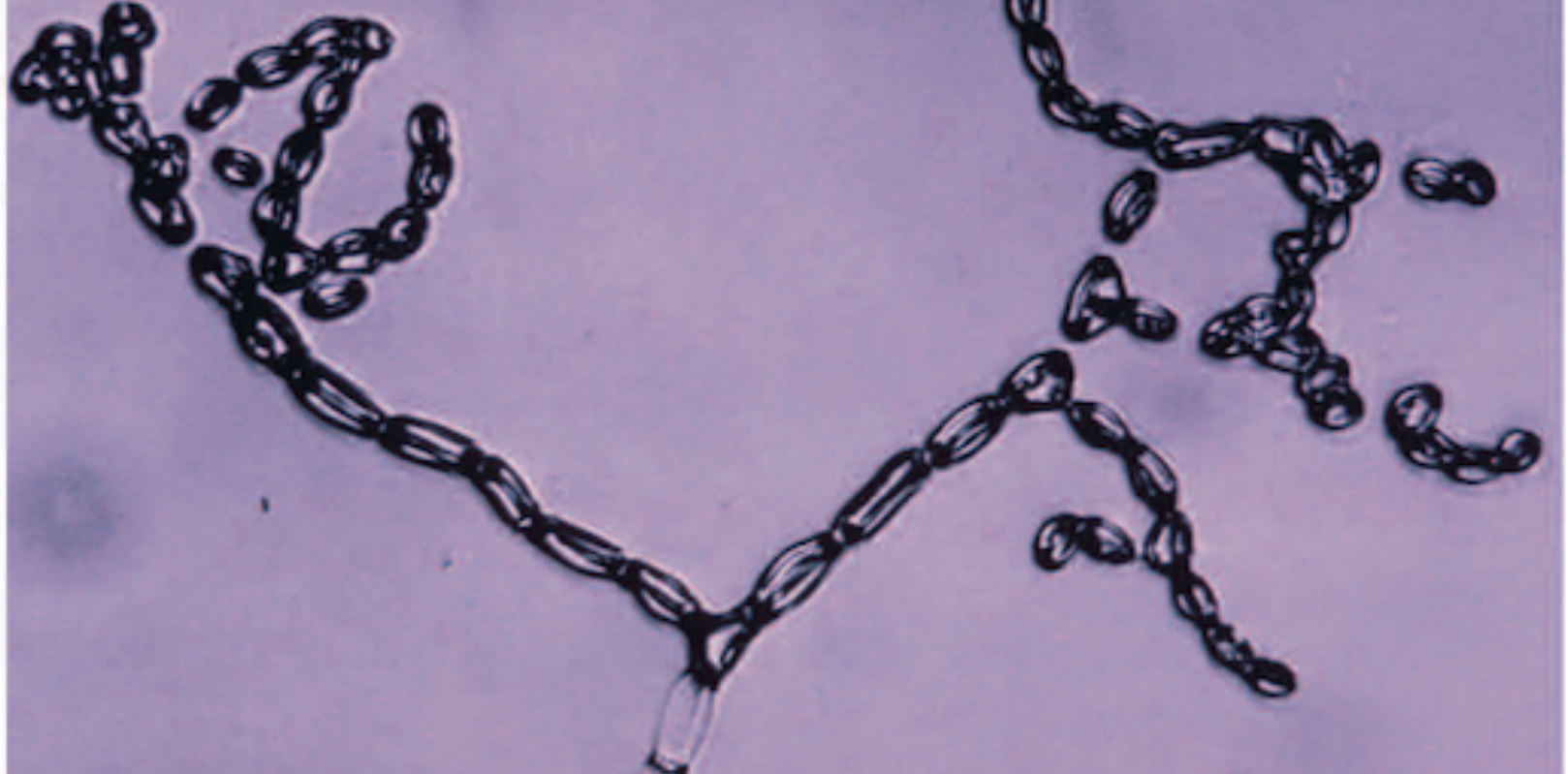
# *Neurospora*'da Poky rneği

- ❖ Bu araştırmacılar, yavaş büyüyen bir mutantı izole ederek ona Poky adını vermiştir.
- ❖ Yavaş büyüme, özellikle, elektron transportu için gerekli olan bazı sitokrom proteinlerinin yokluğu sonucunda, mitokondri işlevinin bozulması ile ilgilidir.

# *Neurospora*'da *Poky* örneği

- ❖ Sitokromların yokluğunda, ATP sentezini sağlayan oksijenli solunum azalır.
- ❖ Eğer dişi ebeveyn *poky* (hasta) ve erkek ebeveyn *poky* yabancı tip (sağlıklı) ise tüm yavru koloniler *poky* (hasta) olmaktadır.
- ❖ Karşılıkla aprazlamalar ise normal yabancı tip koloniler oluşturur.

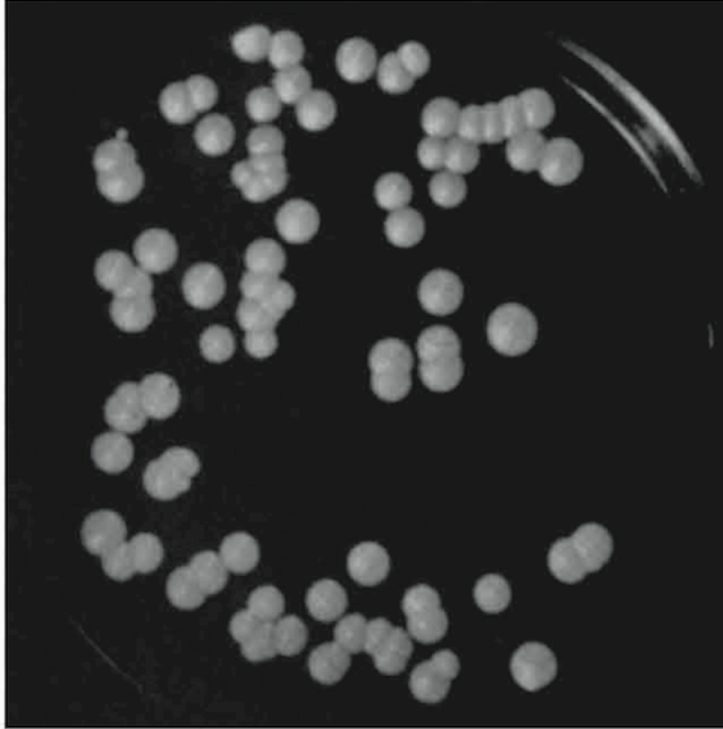
# *Neurospora*'da Poky örneği



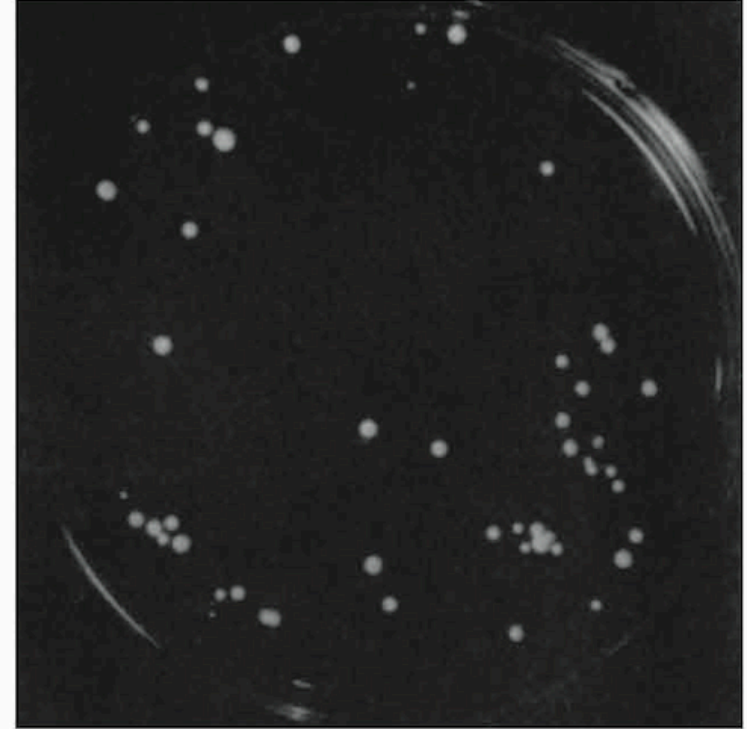
# Saccharomyces' de Petit'ler

- ❖ Boris Ephrussi ve arkadaşları tarafından 1956'de tamamlanmış ilk mutasyona, maya kolonilerinin küçük oluşu nedeni ile petit adı verilmiştir.
- ❖ Bu organizmalar fakültatif anaerob oldukları ve glikoliz ile glukozu fermente ederek çoğalabildikleri için, mitokondri işlevlerini kaybetse bile anaerobik olarak enerji üretirler.

# Saccharomyces'de Petidler



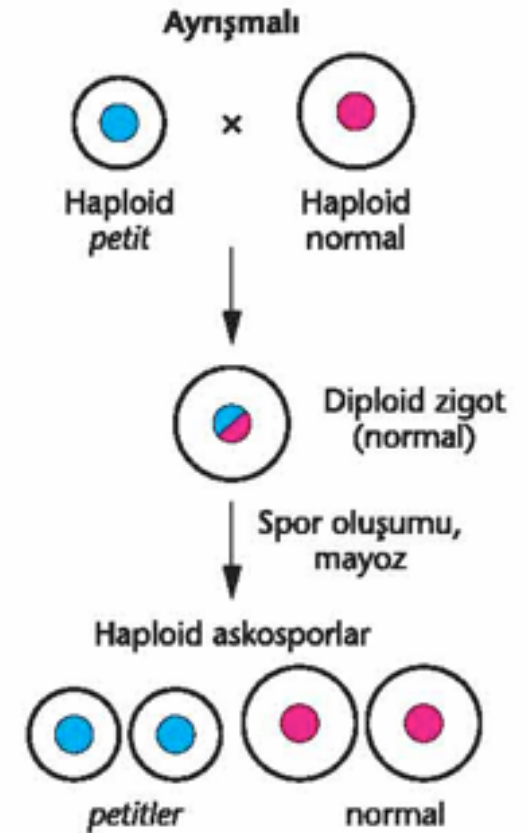
Normal koloniler



Petit koloniler

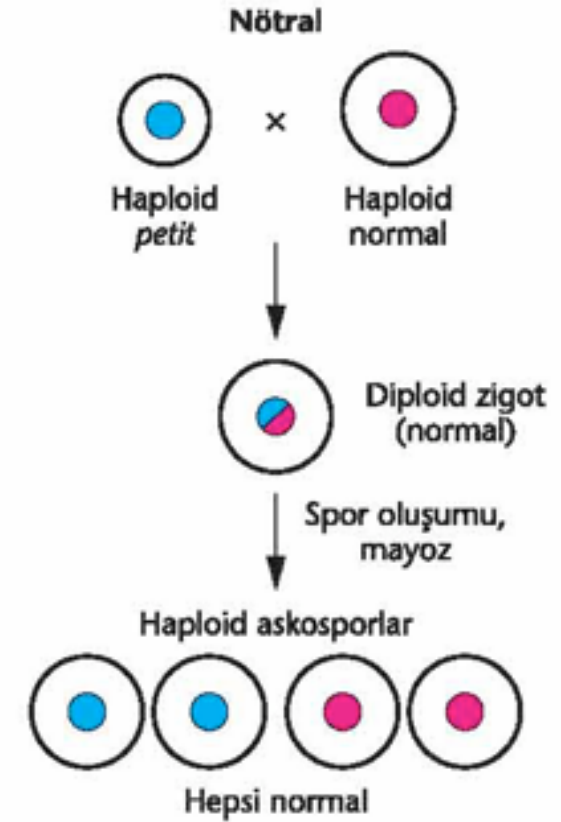
# Segregasyonel (ayrışmalı) petitler

- *Petit* mutasyonları çok az bir kısmı çekirdek ile ilgili mutasyonlardan kaynaklanır ve bu nedenle segregasyonel *petit* olarak isimlendirilir.



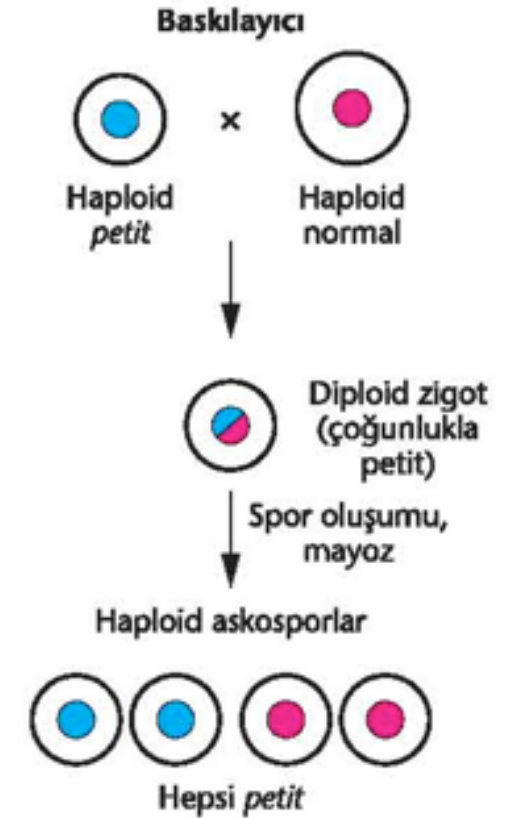
# Nötral petitler

- *Nötral petitler* yabancı tiple çaprazlandığı zaman, sadece yabancı tip ya da normal kolonilerin oluşumunu sağlayan mayoz ürünleri (askospor) ortaya çıkar.
- Eğer bu çapraza ait oğul döller *nötral petit*'ler ile geri çaprazlanırsa aynı prot devam eder.



# Baskılayıcı petitler

- ❖ Üçüncü mutasyon tipi, baskılayıcı (suppressive) petit olarak isimlendirilir ve *Neurospora*'daki *poky*'ye benzer özellik göstermektedir.





# Saccharomyces' de Petitler

- ❖ Baskılayıcılığı açıklamak için organel DNA'sı konusunda 2 ana hipotez öne sürülmüştür.
- ❖ 1. hipotez: Mitokondrilerdeki mutant DNA daha hızlı replike olarak mutant mitokondrinin "üstün" hale gelmesine ya da fenotipte tek başına baskın olmasına neden olur.
- ❖ 2. hipotez: Mutant ve yabancı tip mtDNA arasında rekombinasyon olur ve sonuçta normal mtDNA'da hata oluşur ya da yapısı bozulur.

## Organel DNA'sı ve endosimbiyotik teori

- ❖ Mitokondri ve kloroplastlardaki DNA ilginç bir şekilde bakterilerdeki DNA'ya benzemektedir.
- ❖ Organelle özgü transkripsiyon ve translasyon yapabilen özgün genetik sistemin varlığı, Lynn Margulis ve diğerklerini endosimbiyotik teori olarak bilinen teoriyi formüle etmeye götürmüştür.

## Organel DNA'sı ve endosimbiyotik teori

- ❖ Bu teoriye göre, mitokondriler ve kloroplastlar, birbirlerinden bağımsız olarak 2 milyar yıl önce serbest yaşayan proto-bakterilerden türemişlerdir.
- ❖ Bu bakteriler, şimdi bu organellerde bulunan aerobik solunum ve fotosentez yapma gibi yeteneklerini, bu yapılara vermiştir.

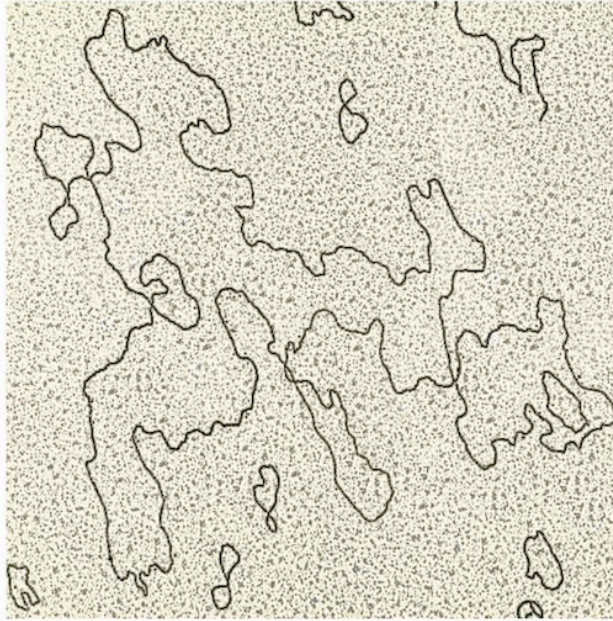
## Organel DNA'sı ve endosimbiyotik teori

- ❖ Bu fikir, atasal bakterilerin aerobik olarak solunum yapma veya güneşten enerji tutma yeteneğine sahip olmayan ilkin ökaryotik hücrelerin bünyelerine alındığını ileri sürer.
- ❖ Zamanla hücre için verimli olan simbiyotik ilişki gelişir ve böylece bakteri bağımsız olarak hareket etme yeteneğini kaybeder.
- ❖ Ökaryotik hücre ya oksijenli solunum veya fotosentez yeteneği kazanır.

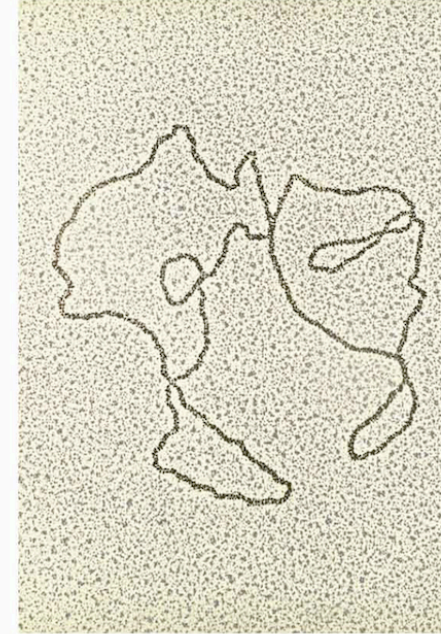
## Kloroplast DNA'sının moleküler organizasyonu ve gen ürünleri

- ❖ Fotosentezden sorumlu olan kloroplast, genetik bilgi kaynağı olarak DNA'yı ve protein sentez mekanizmasının tamamını içerir.
- ❖ Kloroplast translasyon aygıtının moleküler bileşenleri, hem çekirdek hem de organel genetik bilgilerinden ortaklaşa türemiştir.

# Kloroplast DNA'sının moleküler organizasyonu ve gen ürünleri



**ŞEKİL 9-6** Maruldan elde edilmiş kloroplast DNA'sının elektron mikrografı



**ŞEKİL 9-7** *Xenopus laevis* 'den elde edilmiş mitokondri DNA'sının elektron mikrografı

## Kloroplast DNA'sının moleküler organizasyonu ve gen ürünleri

- ❖ Kloroplast DNA'sı, prokaryotlardaki DNA ile birçok benzerliğe sahiptir.
- ❖ Halkasaldır, çift ipliklidir, yarı korunumlu replike olur ve ökaryotik DNA'nın tipik özeliğinin aksine proteinlerle ilişkili değildir.
- ❖ Aynı organizmadaki çekirdek DNA'sı ile mukayese edildiği zaman benzer yoğunluğa ve baz içeriğine sahiptir.

## Kloroplast DNA'sının moleküler organizasyonu ve gen ürünleri

- ❖ Kloroplast DNA'sı tarafından kodlanan birçok gen ürünü organeldeki translasyonda görev alır.
- ❖ Örneğin: Çeşitli yüksek organizasyonlu bitkilerde (fasulye, marul, ıspanak, mısır ve yulaf) ribozomal RNA için iki takım gen (-5S , 16S ve 23S rRNA) mevcuttur.



## Kloroplast DNA'sının moleküler organizasyonu ve gen ürünleri

- ❖ İlave olarak, kloroplast DNA'sı çeşitli tRNA'ları ve kloroplast ribozomlarına özgü birçok ribozom proteinini kodlar.
- ❖ Kloroplast DNA'sının ilk dizi analizinin yapıldığı bitki ciğer otudur.
- ❖ Bu bitkinin cpDNA'sında, 30 farklı tRNA'yı, RNA polimerazı, çok sayıda rRNA'yı ve çeşitli proteinleri kodlayan genler mevcuttur.

## Mitokondri DNA'sını moleküler organizasyonu ve gen ürünleri

- ❖ Ökaryotların çoğunda mtDNA çift iplikli, kapalı halkasal şekilde bulunur ve yarı korunumlu replike olur.
- ❖ Ökaryotik DNA'nın tipik özelliğinin aksine proteinlerle ilişkili değildir.
- ❖ Büyüklük olarak mtDNA, cpDNA'dan daha küçüktür.

## Mitokondri DNA'sını moleküler organizasyonu ve gen ürünleri

- ❖ İnsanların da içinde bulunduğu çeşitli hayvan gruplarında mtDNA büyüklüğü, 16.000-18.000 baz çifti arasında değişir.
- ❖ Bitkilerde ise bu miktar çok fazladır. Örneğin hardal bitkisi (*Arabidopsis thaliana*) mitokondrisindeki DNA 367 kb'dır.
- ❖ Omurgalılarda organel başına 5-10 DNA molekülü varken, bitkilerde organel başına 20-40 kopya bulunur.

# Mitokondri DNA'sını moleküler organizasyonu ve gen ürünleri

**TABLO 9.1****FARKLI ORGANİZMALARDAKİ  
MT DNA BÜYÜKLÜKLERİ**

Organizmalar	Büyükük (kb)
İnsan	16.6
Fare	16.2
<i>Xenopus</i> (kurbağa)	18.4
<i>Drosophila</i> (meyva sineği)	18.4
<i>Saccharomyces</i> (maya)	75.0
<i>Pisum sativum</i> (bezelye)	110.0
<i>Arabidopsis</i> (hardal bitkisi)	367.0

## Mitokondri DNA'sının Moleküler Organizasyonu ve Gen Ürünleri

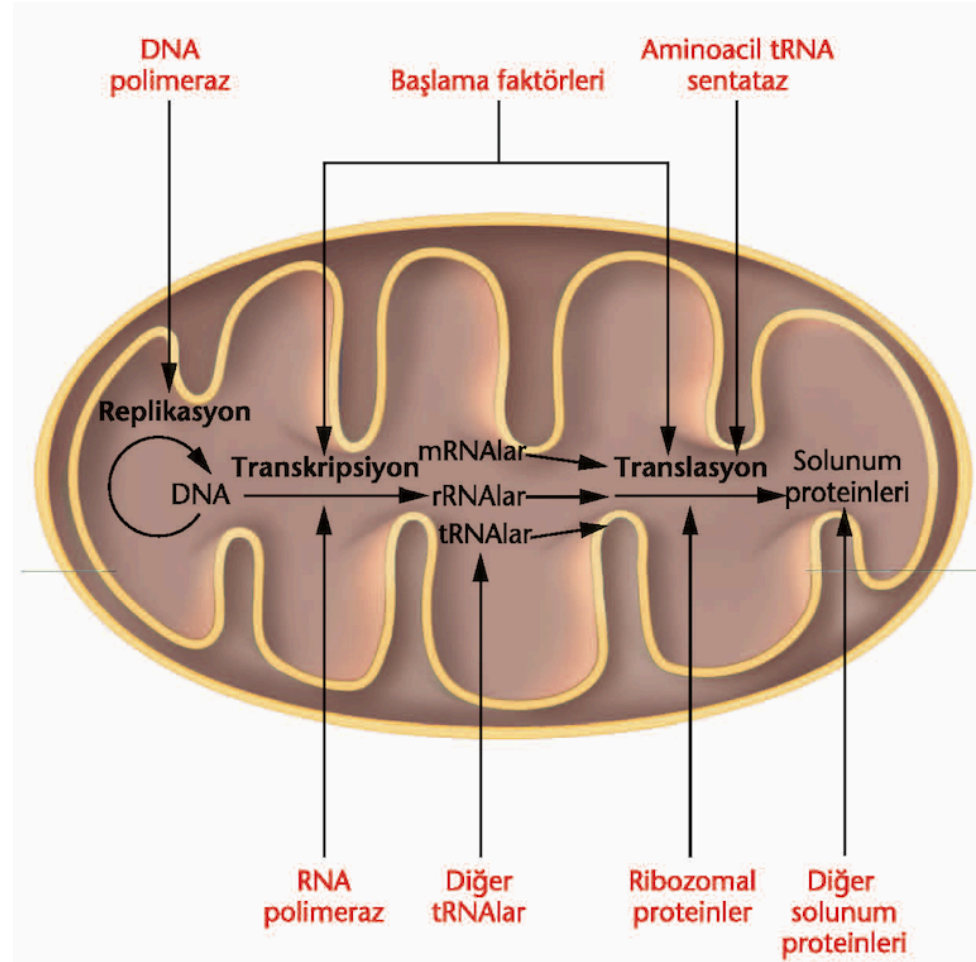
- ❖ Organellerde bulunan ribozomlar, komşu sitoplazmadan farklıdır.
- ❖ Sedimentasyon katsayısı sadece 80S olan sitoplazmik ribozomlara karşın, sedimentasyon katsayıları 55S'ten 80S'ye kadar değişen farklı türlerdeki mitokondri ribozomları göstermektedir.

# Mitokondri DNA'sının Moleküler Organizasyonu ve Gen Ürünleri

**TABLO 9.2****MİTOKONDRI RİBOZOMLARININ  
SEDİMENTASYON KATSAYILARI**

Alem	Örnekler	Sedimentasyon Katsayısı (S)
Hayvanlar	Omurgalılar	55-60
	Böcekler	60-71
Bir hücreliler	<i>Euglena</i>	71
	<i>Tetrahymena</i>	80
Mantarlar	<i>Neurospora</i>	73-80
	<i>Saccharomyces</i>	72-80
Bitkiler	Mısır	77

# Mitokondri DNA'sını moleküler organizasyonu ve gen ürünleri



## Mitokondri DNA'sındaki mutasyonlar insanda genetik hastalıklara neden olur

- ❖ İnsan mitokondrisinde bulunan DNA'nın tamamının dizi analizi yapılmıştır ve 16.569 baz çifti uzunluğundadır.
- ❖ Mitokondri gen ürünleri:
  - ❖ Oksijenli hücre solunumu için gerekli olan 13 adet protein
  - ❖ Translasyon için gerekli olan 22 adet taşıyıcı RNA (tRNA)
  - ❖ Translasyon için gerekli olan 22 adet ribozomal RNA (rRNA)



## Mitokondri DNA'sındaki mutasyonlar insanda genetik hastalıklara neden olur

- ❖ Zigot, yumurtadan çok sayıda organel alır.
- ❖ Bu nedenle, sadece bir veya birkaç organel mutasyona sahip olsa da, ortamda mutasyon taşımayan, normal işleve sahip bol miktarda mitokondri bulunduğu için mutant olanın etkisi seyreltilmiş olur.
- ❖ Eğer başlangıçtaki organel grubunda zararlı bir mutasyon varsa yada ortaya çıkarsa, erginler normal ve anormal organellerin çeşitli karişimlerine sahip olur.
- ❖ Bu duruma heteroplazmi denir.

## Mitokondri DNA'sındaki mutasyonlar insanda genetik hastalıklara neden olur

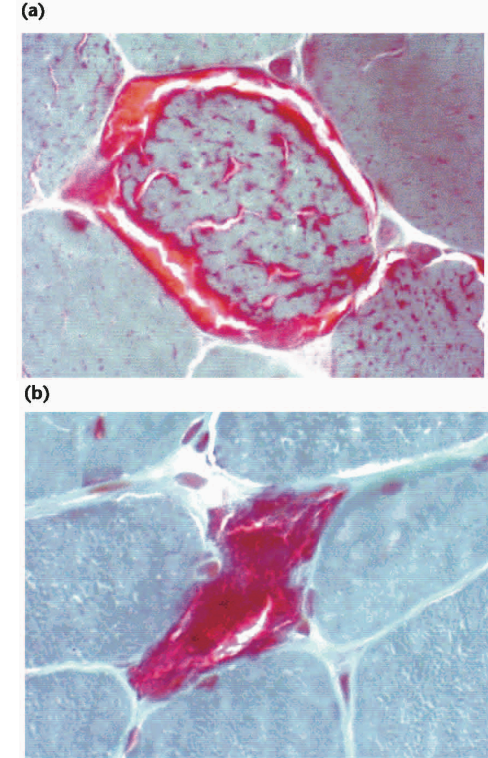
- ❖ İnsanda görülen bir hastalığın, genetik olarak değişmiş mitokondriler sonucu olduğuna karar verebilmek için birkaç kriter vardır:
  - ❖ Kalıtım, Mendel yerine anasal (maternal) kalıtım göstermelidir.
  - ❖ Hastalık, organelin biyoenerjik işlevindeki eksikliğini yansıtmalıdır.
  - ❖ Mitokondri genlerinden bir veya birden fazlasında özgül bir genetik mutasyon olmalıdır.

## Mitokondri DNA'sındaki mutasyonlar insanda genetik hastalıklara neden olur

- ❖ İnsanda bu özellikleri gösteren birkaç genetik bozukluk bilinmektedir:
  - ❖ Miyoklonik epilepsi (Myoclonic epilepsy) ve düzensiz kırmızı lif hastalığı (Ragged red fiber disease-MERRF)
  - ❖ Leber kalıtsal optik nöropati (Leber's hereditary optic neuropathy-LHON)
  - ❖ Kearns-Sayre sendromu (KSS)

## Miyoklonik epilepsi ve düzensiz kırmızı lif hastalığı

- Anasal kalıtıma uyan bir kalıtım modelidir.
- Sadece hasta annelerin çocuklarında bu hastalık görünür.
- Hasta babaların çocuklarının hepsi normaldir.
- Nadir görülen bu hastalığa sahip bireylerde ataksiya (kas kordinasyon kaybı), sağırılık, bunama ve epileptik nöbetler görünür.



**ŞEKİL 9-9** Mitokondri hastalıklarına sahip hastaların iskelet kas hücrelerindeki düzensiz kırmızı fibriller. (a) Orta derecede çoğalmış kas fibrilleri (Kırmızı kenarlı ve lekeli (benekli) sitoplazmaya bakınız) (b) Önemli oranda çoğalma sonucunda çoğu hücre yapısının mitokondrilerce kaplanması.

## Leber kalıtsal optik nöropati

- ❖ Bu hastalık da, mtDNA lezyonları gibi anadan geçen kalıtım özelliğidir.
- ❖ Hastalık, 2 gözün aniden kör olması ile karakterize edilebilir.
- ❖ Görme özelliğini kaybetme yaşı ortalama olarak 27 olmasına rağmen oldukça değişkendir.

# Kearns-Sayre sendromu (KSS)

- Bu hastalıkta görme, işitme kaybı ve kalp ile ilgili problemler görülür.
- KSS'nin genetik temelini, mtDNA'da çeşitli pozisyonlardaki delesyonlar oluşturmaktadır.
- Çocukluk döneminde hastalık belirtileri görülmez.
- Fakat erişkinlerde giderek ilerleyen semptomlar görülür.

## Enfeksiyon kalıtımı: Konak organizma-istilacı ilişkisi (simbiyoz)

- ❖ Ökaryotlarda, sitoplazmik olarak aktarılan fenotiplere ait örneklerin birçoğu, bir mikroorganizma yada partikül istilası nedeniyledir.
- ❖ Simbiyotik ilişki içinde bulunan yabancı istilacı, yeni döllere ya da organizmalara genellikle annenin ooplazmasından geçer ve özgül bir fenotip oluşturur.

# *Paramecium*'da kappa

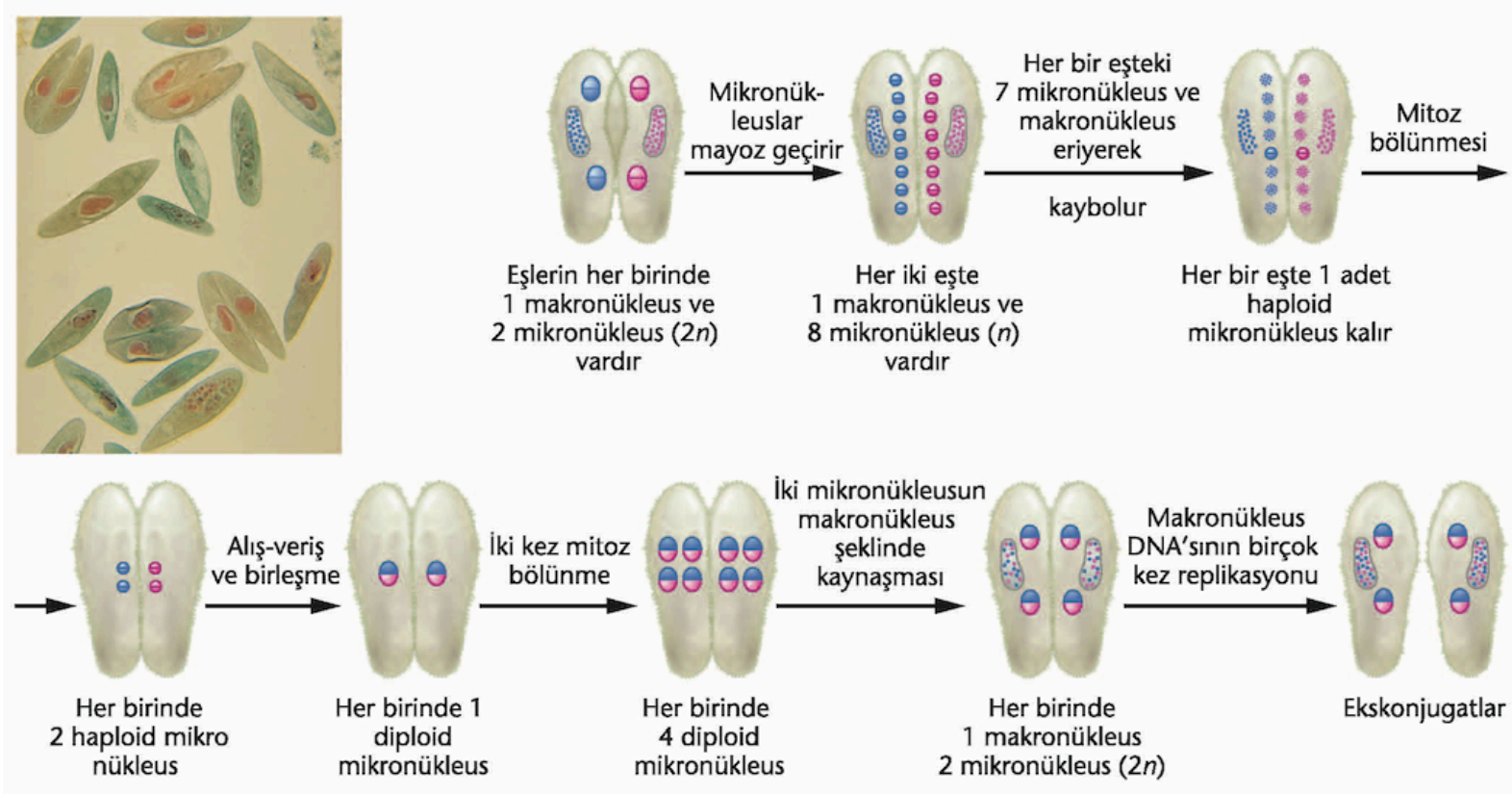
- ❖ İlk olarak Tracy Sonneborn tarafından keşfedilen *Paramecium aurelia*'nın belirli suşları katil (killer) olarak adlandırılmıştır.
- ❖ Çünkü bunlar, duyarlı suşlara karşı toksik ve bazen de öldürücü olan paramesin denilen sitoplazmik bir madde salgılar.
- ❖ Bu madde, katil hücrelerin sitoplazmasında replike olan kappa partikülleri tarafından üretilir.



# *Paramecium*'da kappa

- ❖ *Paramecium*'lar konjugasyon ile genetik bilginin eşeyli olarak değiş tokuşunu yapabilen diploit tek hücrelilerdir.
- ❖ Bu olay sonucunda, iki hücrenin genetik materyalleri ve sitoplazmaları arasında değiş-tokuş gerçekleştirilmiş olur.
- ❖ Konjugasyonun meydana gelme mekanizması sonraki slaytta verilmiştir.

# Paramecium'da kapp

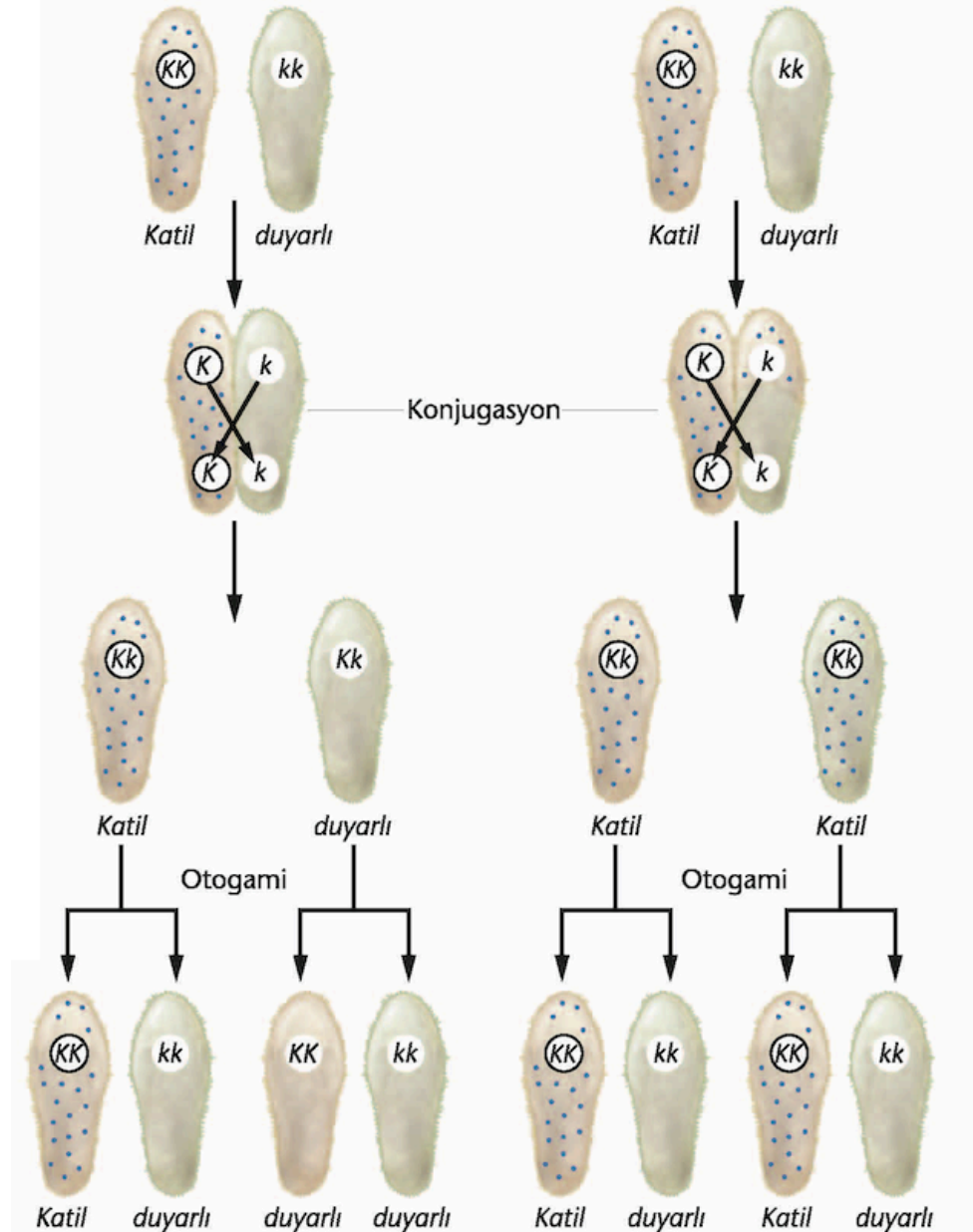


## Paramecium'da kappa partiküllerinin geçişi

- ❖ İki hücre arasında yalnızca çekirdek değiş-tokuşu olursa, bu durum sadece genetik materyal değişimiyle sonuçlanır.
- ❖ Ancak beraberinde sitoplazma değiş-tokuşu da gerçekleşirse, kappa partikülleri bir hücreden diğerine geçebilir.

(a) Sitoplazmik alış-veriş yok

(b) Sitoplazmik alış-veriş var



## *Drosophila*'da enfeksiyon partikülleri

- ❖ *Drosophila*'da enfeksiyon tipi kalıtıma CO<sub>2</sub> ve eşey oranı örnek olarak verilebilir.
- ❖ Birincisinde, normalde CO<sub>2</sub> anesteziinden sonra iyileşen sinekler kalıcı felç olur ve CO<sub>2</sub> etkisi ile ölürler.
- ❖ Duyarlı anneler, bu özelliklerini tüm yavru döllere geçirir.
- ❖ Ayrıca duyarlı sineklerin özütleri dirençli sineklere de geçer.

## *Drosophila*'da enfeksiyon partikülleri

- ❖ İkinci örnek, *Drosophila bifasciata* ile yapılan çalışmalar ile ortaya çıkarılmıştır.
- ❖ Bu sineklerin küçük bir kısmı 21°C ve daha düşük sıcaklıklara maruz kaldıkları zaman, çoğunlukla dişi yavrular oluşturmaktadır.
- ❖ Tayin edilmiş eşey oranı olarak belirtilen bu durum, dişi yavrulara geçirilir fakat düşük oranda ortaya çıkan erkek yavrulara geçirilmez.

## Gelişimin erken safhalarında anasal genotipin güçlü etkisi !!!

- ❖ Anasal etki, yavruların fenotipindeki belirli bir özelliğin yumurtada mevcut olan çekirdek gen ürünlerinin kontrolü altında olduğu belirtilmektedir.
- ❖ Anasal etki durumunda, dişi gametlerdeki genetik bilgi transkripsiyona uğrar ve genetik ürünler (ya protein şeklinde ya da henüz translasyona uğramamış mRNA halinde) yumurta stoplazmasında bulunur.

# *Ephestia*' da pigmentasyon

- ❖ *Ephestia kuehniella*' da anasal etki baskın A geni nedeni ile yabancı tip güve larvasının derisi pigmentli ve gözleri kahverengidir.
- ❖ Pigment, triptofan aminoasitinin öncül bir molekül olan kinurenin' den oluşur.
- ❖ Bir "a" mutasyonu, kinurenin sentezini bozar ve homozigot durumda, larvada kırmızı gözler ve daha az pigmentasyon gözlenir.

## *Limnaea*'da kıvrılma

- ❖ Bir salyangoz olan *Limnaea puegrar*'da kabuk kıvrımı, kalıcı fenotipi değişimine neden olan anasal kalıtımın etkisidir.
- ❖ Bazı salyangoz türleri sola doğru kıvrılmış (sinistral) (dd), bazıları ise sağa doğru kıvrılmış (dekstral) (DD veya Dd) kabuklara sahiptir.





# *Drosophila*'da embriyonik gelişim

- ❖ *Drosophila melanogaster*'in embriyonik gelişimini kontrol eden çeşitli genler anasal etkiye örnektir.
- ❖ Anasal etkili genlerin protein ürünlerinin işlevi, sırası gelince başka genleri aktive edecek olan genleri aktive etmektir.
- ❖ Bu tip gen aktivasyon silsilesi, normal embriyo oluşumuna ve bunun sonucunda normal ergin sineklerin gelişmesine neden olur.

# TEŐEKKÜRLER

Bu sunumun hazırlanmasındaki katkılarından dolayı aŐađıda isimleri verilen öğrencilerime teŐekkür ederim.

ENGİN DAĞ

CEMİL DEMİR

DENİZ GENÇ

MAHMUT KIZILASLAN