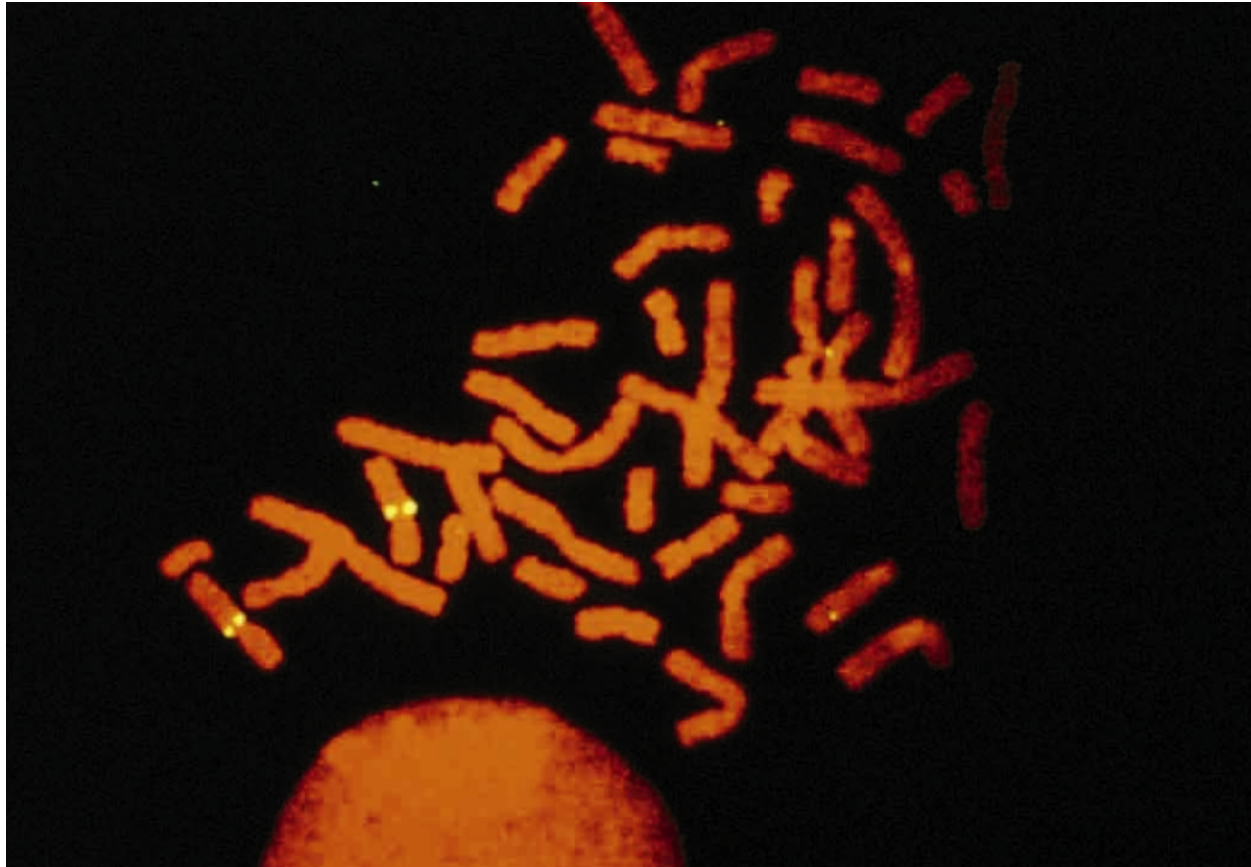

KALITIMIN KROMOZOMAL TEMELİ

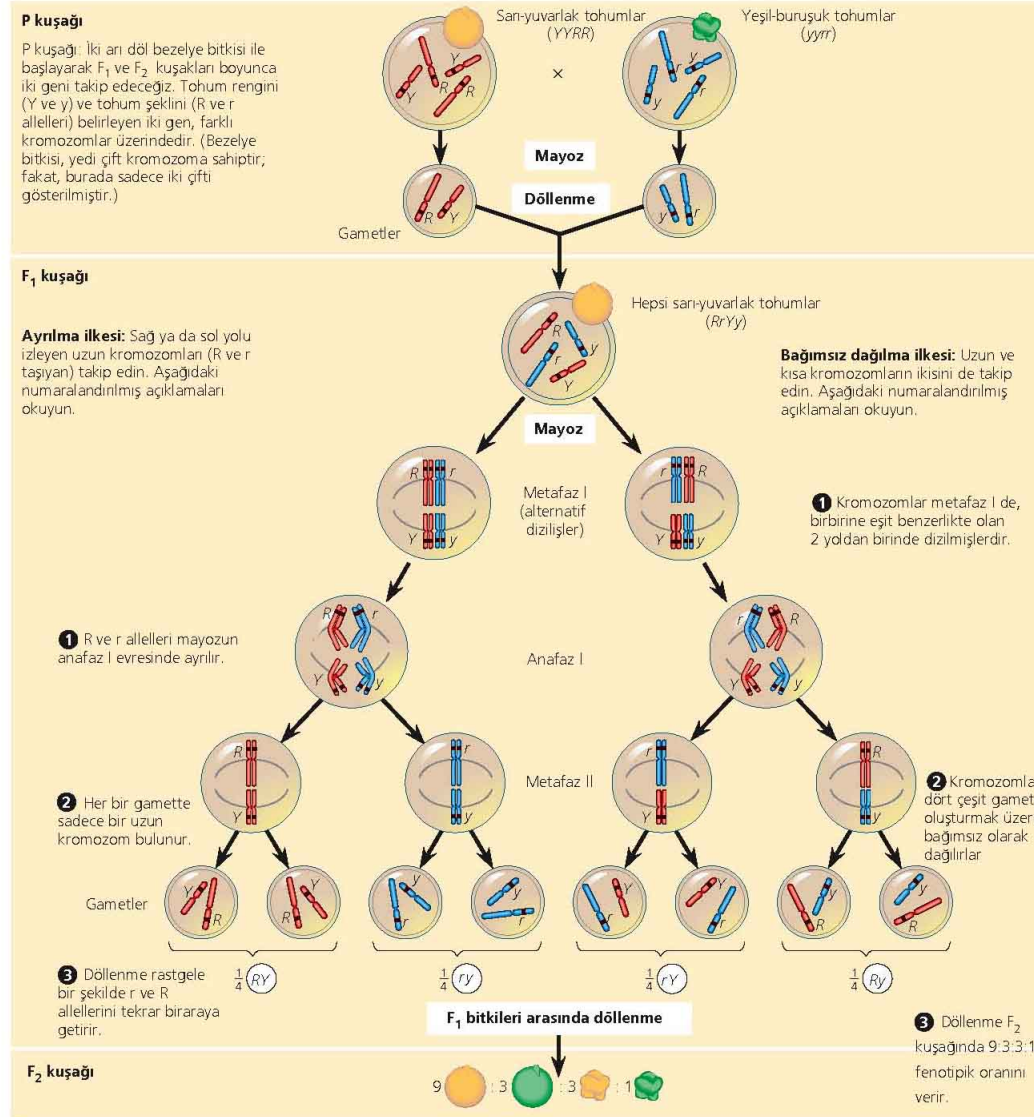


Mendelizmin kromozomlarla bağlantısı

- Mikroskopi tekniklerinin gelişmesi ile 1875'de mitoz, 1890'da ise mayoz aydınlatılmıştır.
- 1900'lü yıllarda sitologlar, Mendel faktörlerinin davranışı ile kromozomların davranışı arasındaki paralelligi görmeye başlamışlardır.
- Bu aşamadan sonra sitoloji ve genetik bilimi birbirine yaklaşmıştır.

Mendelizmin kromozomlarla bağlantısı

- 1902' de Walter S. Sutton, Theodor Boveri ve diğer bazı araştırmacılar birbirinden bağımsız olarak bu paralellikleri göstermiş ve kalıtımın kromozomal teorisi oluşmaya başlamıştır.
- Bu teoriye göre, Mendel genleri kromozomlar üzerinde özgül lokuslara sahiptir.
- Ayrılma ve bağımsız dağılma geçiren kromozomun kendisidir.



ŞEKİL 15.1 Mendel kurallarının kromozomal temeli. Burada, Mendel'in dihibrit çaprazlamalarının birisinin sonuçlarıyla kromozomların davranışlarını ilişkilendiriyoruz. Mayozun metafaz I evresinde kromozomların dizilişi ve onların anafaz I evresindeki hareketleri, tohum rengi ve şeklinden sorumlu allellerin ayrılma ve bağımsız dağılımlarından sorumludur. Metafaz I'deki alternatifler birbirlerine eşit benzerlikte olduklarından, F₁ bitkileri 4 çeşit gametten de eşit sayıda üretir.

Morgan'ın alışmaları

- Columbia Üniversitesi'nde embriyolog olan Thomas Hunt Morgan, özgöl bir geni özgöl bir kromozomla ilişkilendiren ilk kişidir.
- Çalışmalarında, *Drosophila melanogaster* adlı bir meyve sineği türünü kullanmıştır.
- Bu sinek, meyveler üzerinde büyüyen mantarlarla beslenir ve genellikle zararsızdır.



Meyve sineğinin genetik avantajları

- Hızlı ürerler; bir çift sinek, yüzlerce yavru oluşturur ve 2 haftada bir yeni bir döl elde edilir.
- Işık mikroskopunda kolayca fark edilebilen sadece 4 çift kromozoma sahiptir.
- Bunlardan 3 çifti otozom, bir çifti de eşey kromozomlarıdır (X ve Y).



Meyve sineğinin genetik avantajları

- Morgan bir yıl boyunca sinekleri çaprazlayıp farklı bireyler aramıştır.
- Sonunda kırmızı yerine beyaz gözlere sahip olan bir adet erkek sinek elde etmiştir.



Yabanıl tip-Mutant tip

- *Drosophila*'daki kırmızı göz rengi, doğal populasyonlarda en yaygın bulunan fenotiptir.
- O nedenle bu fenotipe sahip bireylere yabanıl-tip denir.
- Beyaz göz rengi gibi, yabanıl-tipe alternatif olan özelliklere de mutant-tip adı verilir.



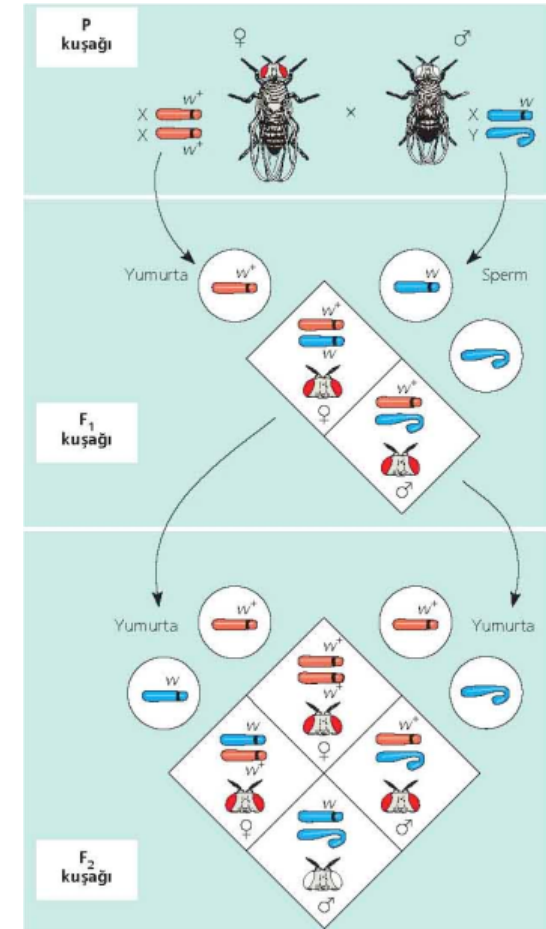
Yabanıl tip-Mutant tip

- Mutant tipler, yabanıl-tip allellerdeki değişiklik ya da mutasyondan kaynaklandıkları varsayılan alleller sayesinde ortaya çıkarlar.



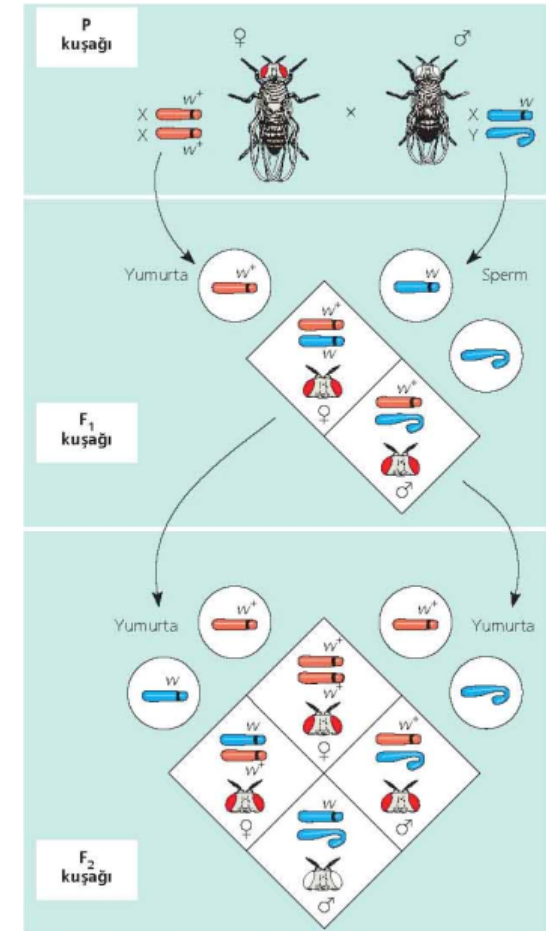
Eşeye bağlı kalıtımın bulunuşu

- Morgan, beyaz gözlü erkek sineği keşfettikten sonra onu kırmızı gözlü dişi ile çiftleştirdi.
- F₁ dölü tamamen kırmızı gözlü idi (kırmızı göz beyaz göze baskındır).
- F₁ sinekleri kendi aralarında çaprazlandığında ise klasik 3:1 oranını saptadı.



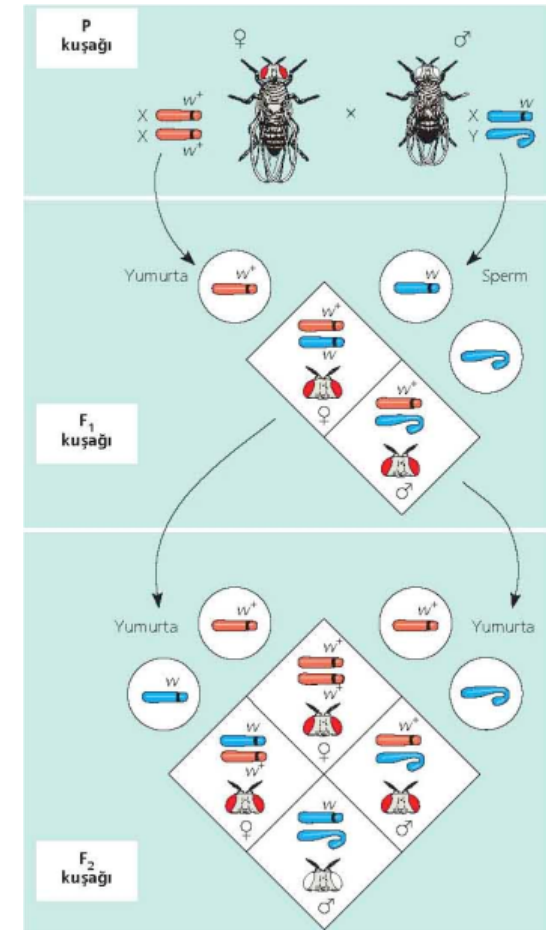
Eşeye bağlı kalıtımın bulunuşu

- Ancak ilave sürpriz sonuçlar da elde etti.
- Beyaz gözlülük sadece erkeklerde görölüyordu.
- F₂ dişilerinin tümü kırmızı gözlü iken, erkeklerin yarısı kırmızı yarısı beyaz gözlü idi.
- Dolayısıyla sineğin göz rengi, onun eşeyine bağlı idi.



Eşeye bağlı kalıtımın bulunuşu

- Morgan, beyaz renkten sorumlu allelin sadece X kromozomu üzerinde bulunduğunu tespit etti.
- Y kromozomu üzerinde buna karşılık gelecek göz rengi alleli yoktur.



Eşeye bağlı genler

- Dişiler (XX) göz renginden sorumlu genin her iki allelini de içerirken, erkekler (XY) sadece birini içermektedirler.
- Beyaz göz alleli çekinik olduğundan bir dişi eğer iki X kromozomu üzerinde de çekinik alleli taşırsa beyaz gözlü olacaktır.
- Ancak beyaz göz allelinin tek bir kopyası erkeklerde beyaz gözlülük için yeterlidir.
- Bir eşey kromozomu üzerinde bulunan genlere eşeye bağlı genler denir.

Bağlı genler

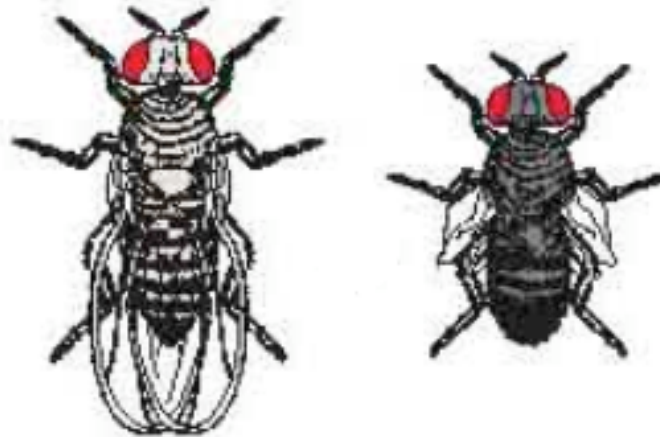
- Her kromozom üzerinde yüzlerce ya da binlerce gen bulunur.
- Aynı kromozom üzerindeki genler birlikte kalıtılarak tek bir birim halinde aktarılırlar.
- Bu tür genlere bağlı genler adı verilir.
- Bu terim, eşeye bağlı gen terimi ile kariştirilmamalıdır.

Bağlı genler

- Genetikçiler çaprazlama deneylerinde bağlı genleri izlediklerinde sonuçların, klasik Mendel oranlarından sapmalar gösterdiğini gördüler.
- Genler arasındaki bağlılığın, iki farklı karakterin kalıtımını nasıl etkilediğini görmek için Morgan'ın diğer bir *Drosophila* deneyine göz atalım.

Bağı genler

- Bu deneydeki karakterler vücut rengi ve kanat büyüklüğüdür.
- Yabanıl tip sinekler gri vücuda ve normal kanatlara sahiptir.
- Mutant olanlar ise siyah vücuda ve körelmiş kıvrık kanatlara sahiptir.



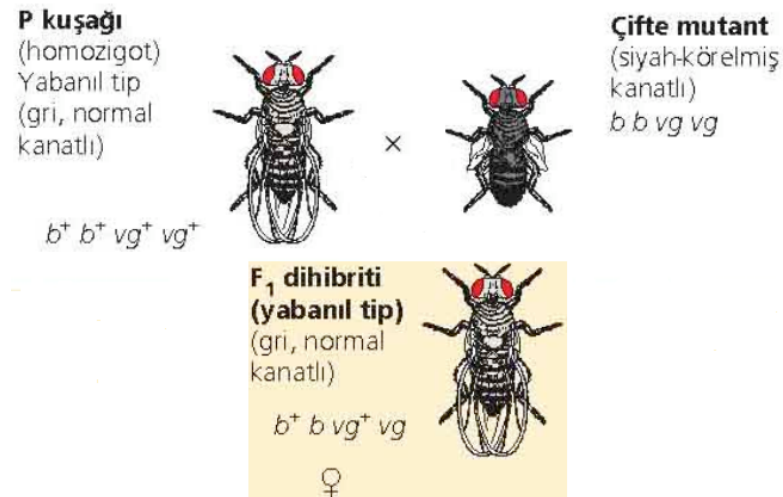
Bağlı genler

- Yabanıl tip alleller, mutant olanlara baskındır.
- Bu özelliklerin allellerini şu sembollerle gösterebiliriz:
 - b^+ = gri vücut
 - b = siyah vücut
 - vg^+ =normal kanat
 - vg =körelmiş kıvrık kanat



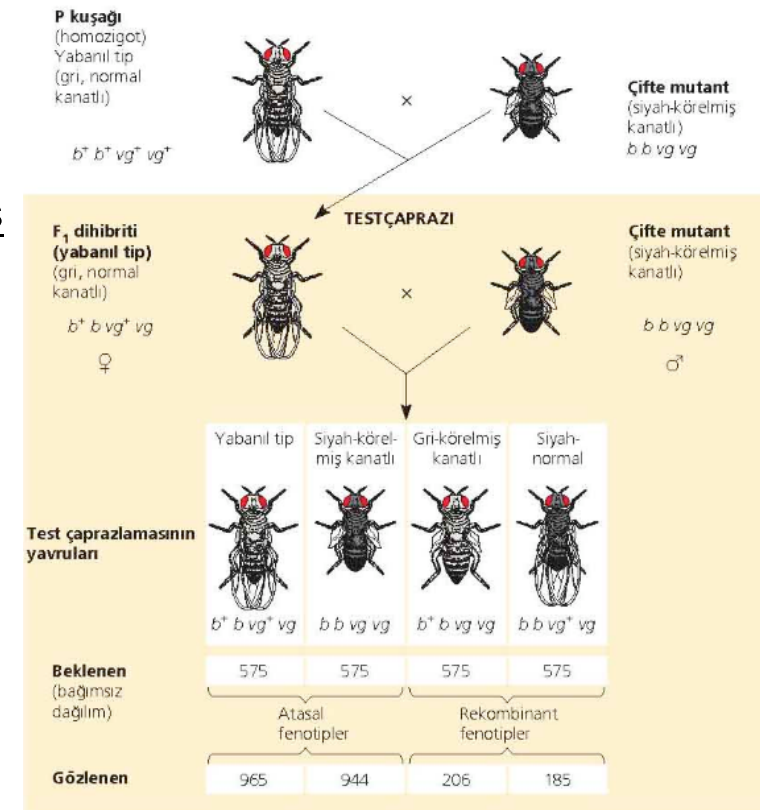
Bağı genler

- Morgan gri renkli ve normal kanatlı bireylerle (b^+b^+/vg^+vg^+), siyah renkli ve körelmiş kanatlı bireyleri ($bb/vgvg$) çaprazlamıştır.
- F_1 dölünde yabani tip görünümlü (b^+b/vg^+vg) dihibritler elde etmiştir.



Bağlı genler

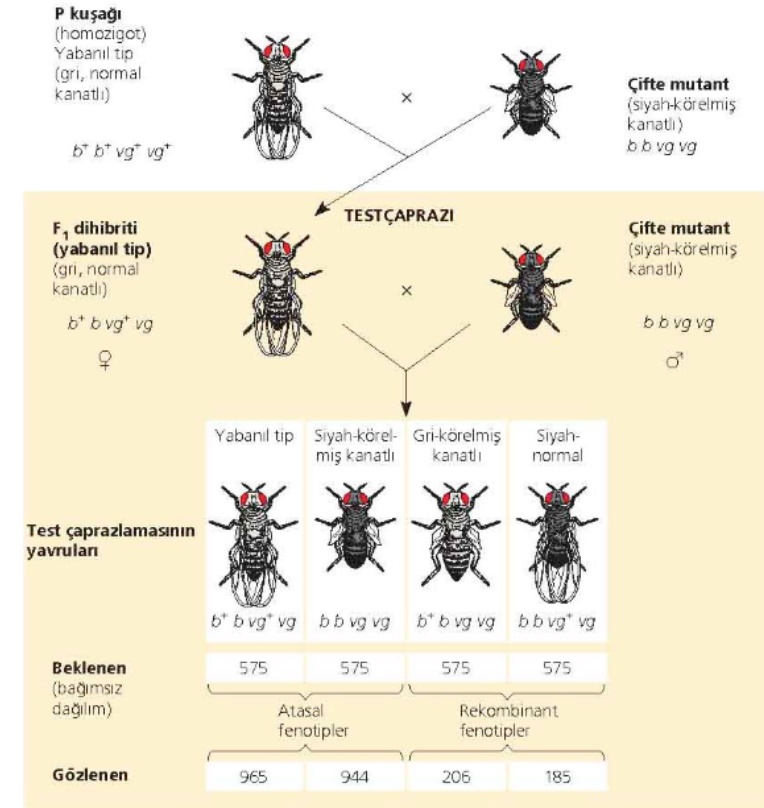
- Daha sonra F_1 dölünde elde ettiği bu dişi dihibrit ile (b^+b/vg^+vg) tekrar siyah renkli körelmiş kanatlı erkeği ($bb/vgvg$) çaprazlamıştır.



Bağlı genler

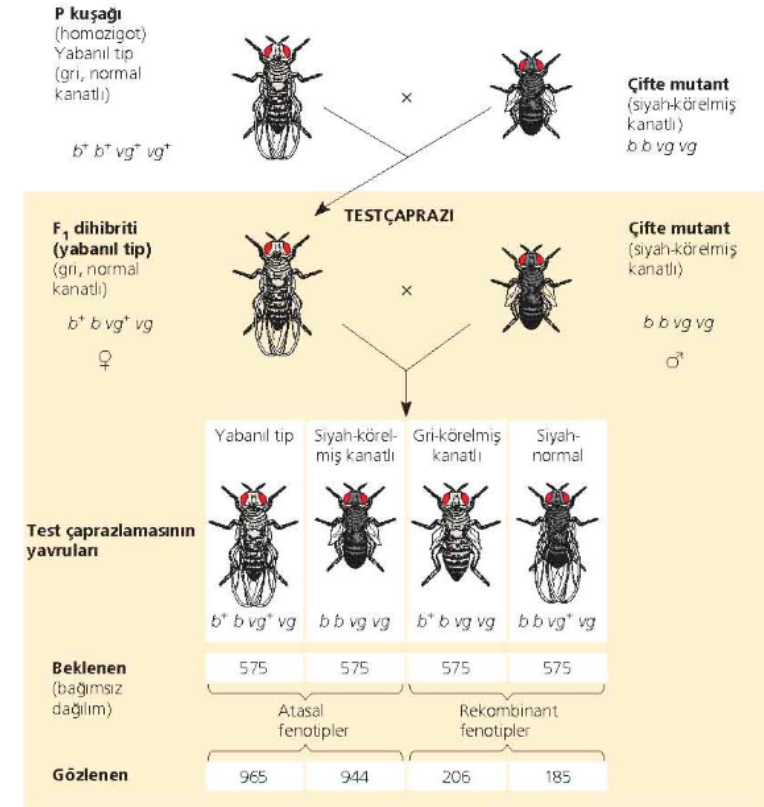
- Mendel' in bağımsız dağılım kuralına göre bu çaprazlama sonucunda yavruların dört fenotipik sınıftan da eşit sayıda üretilmesi gerekiyordu.

- 1 gri normal
- 1 siyah körelmiş
- 1 gri körelmiş
- 1 siyah normal



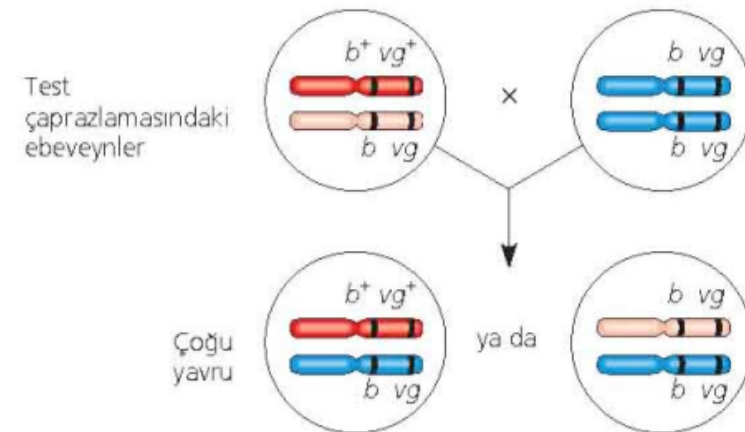
Bağlı genler

- Ancak gerçek sonuçlar farklı idi.
- Yavrular arasında yabanıl tip (gri-normal) ve mutant tip (siyah-körelmiş) sinekler orantısız olarak fazla idi.
- Bu fenotipler aynı zamanda P kuşağındaki bireylerin fenotipleri ile aynı idi.



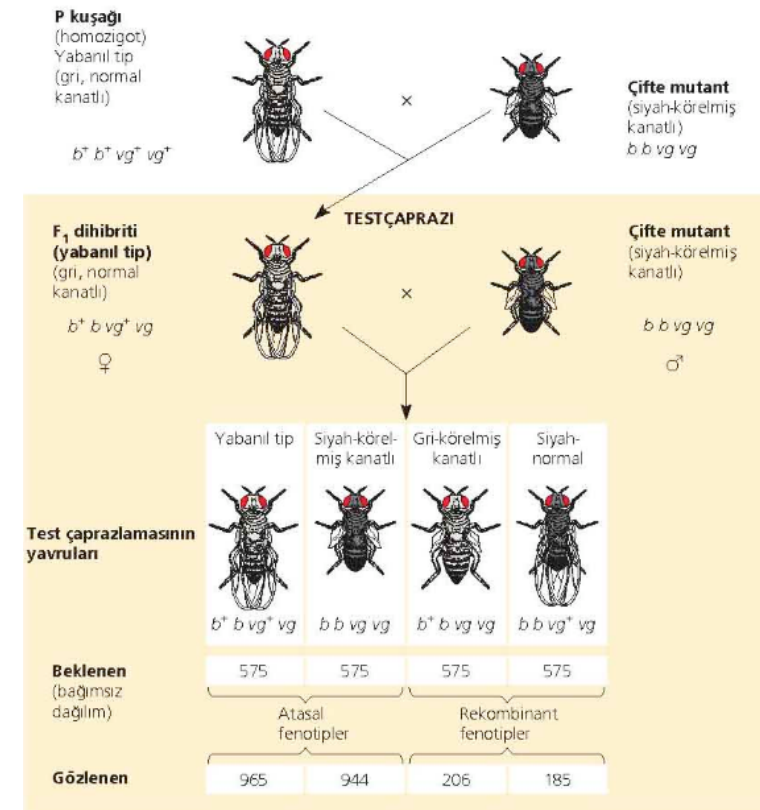
Bağlı genler

- Morgan, vücut rengi ve kanat şeklinin özgül kombinasyonlar halinde genellikle birlikte kalıtıldığına farkına vardı.
- Çünkü bu karakterleri kontrol eden genler aynı kromozom üzerinde yer alırlar.



Bağlı genler

- Peki Morgan'ın çaprazlamalarında elde edilen ve P kuşağına benzeyen fenotiplerin dışında elde edilen fenotipler nasıl oluşmuştur?
- Bu yeni fenotipik varyasyonlar, biraz sonra tartışacağımız krossing-over'den kaynaklanmaktadır.

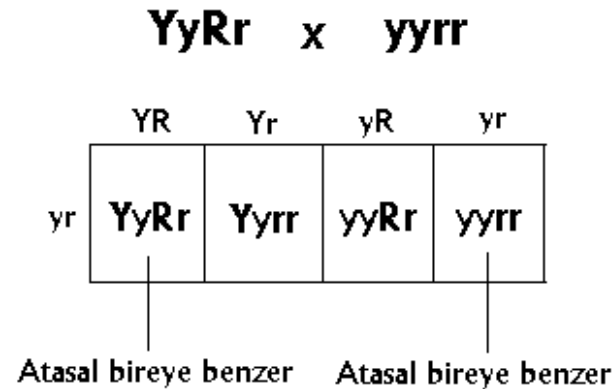


Bağı olmayan genlerin rekombinasyonu

- Mendel, dihibrit bitkilerle yaptığı çalışmalardan, bazı yavruların P kuşağındakilere uymayan kombinasyonlara sahip olduklarını öğrenmişti.
- Bir örnek ile bunu açıklamak için tohum şekli açısından sarı-yuvarlak (YyRr) bezelyeler ile yeşil-buruşuk (yyrr) bezelyeleri çaprazlayalım.

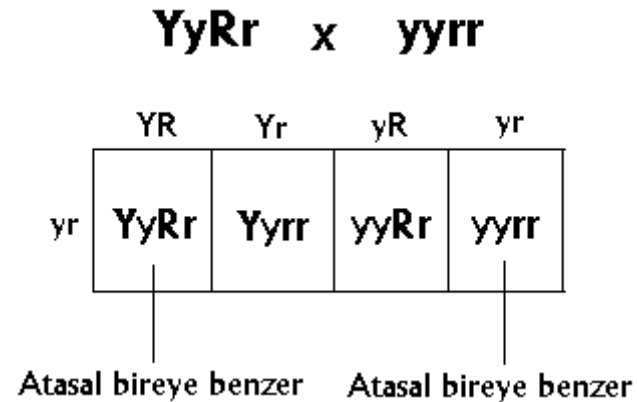
Bağı olmayan genlerin rekombinasyonu

- Tohum rengi ve şeklinden sorumlu genler ayrı kromozomlar üzerinde bulduklarından, sonuçlar aşağıda görüldüğü gibi olacaktır.
- Diğer bir ifade ile, bu karakterlerin genleri bağı değildir ve allelere bağımsız dağılır.



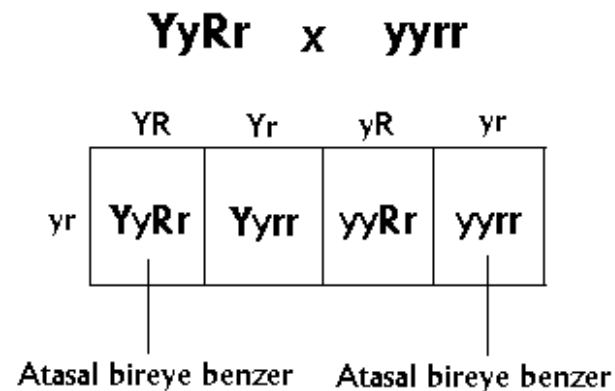
Bağı olmayan genlerin rekombinasyonu

- Yapılan bu çaprazlamada, yavrulardan ikisinin P kuşağı bireyelerine benzediğine dikkat ediniz.
- Diğer ikisinin ise genotipleri, P kuşağı bireyelerininkinden farklıdır.



Bağı olmayan genlerin rekombinasyonu

- Bu yavrular tohum şekli ve renginin yeni kombinasyonlarına sahip olduklarından bunlara rekombinantlar denir.
- Genetikçiler rekombinasyon frekansının, bu örnekte de görüldüğü gibi en fazla % 50 olduğunu söylerler.

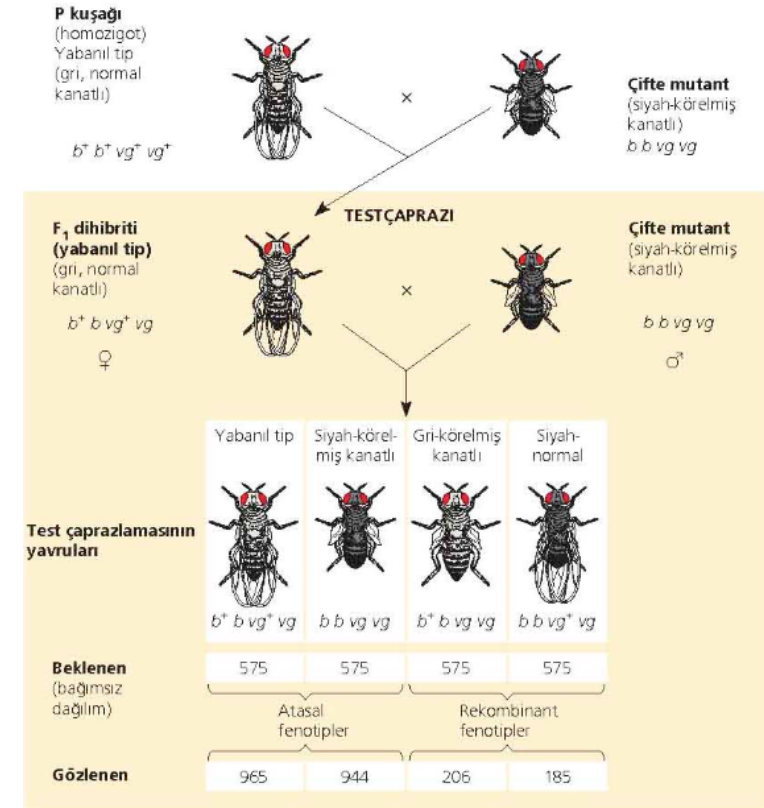


Bağlı genlerin rekombinasyonu: Krossing-Over

- Bağlı genler, aynı kromozom üzerinde yer aldıklarından, mayoz ve döllenme olaylarında birlikte hareket etme eğilimindedirler.
- Bağlı genlerin, ebeveynlerde görülmeyen yeni allel rekombinasyonları yapmasını beklemememiz gerekirdi.
- Ancak gerçekte bağlı genler arasında rekombinasyon olur.
- Bunun nasıl olduğunu öğrenmek için Morgan'ın sinek odasına geri dönelim.

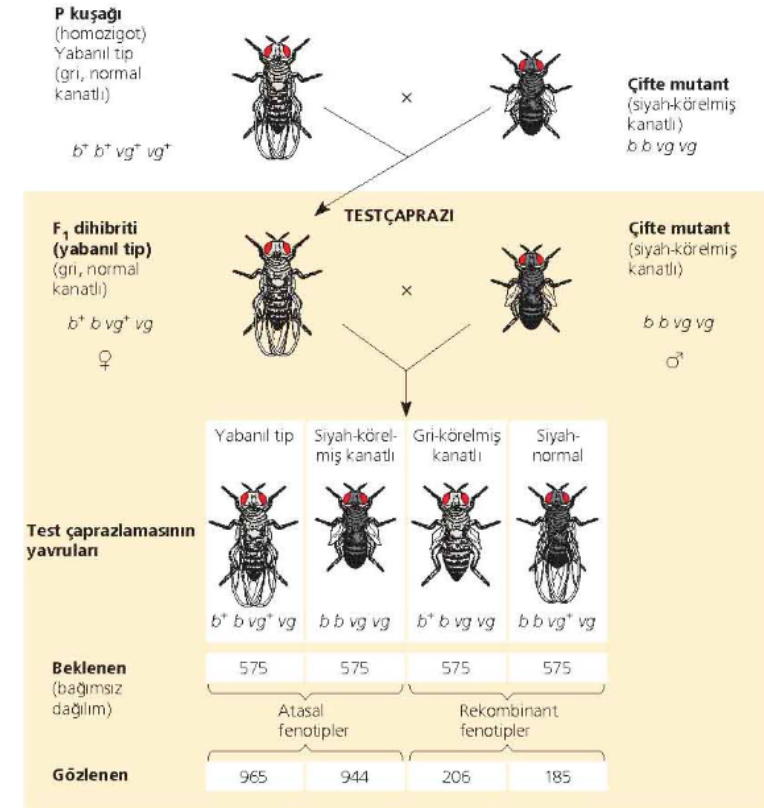
Bağlı genlerin rekombinasyonu: Crossing-Over

- Yandaki şekilde yapılan çaprazlamada genler bağlı olmamış olsa idi 1:1:1:1 oranında yavru oluşumu beklenirdi.
- Ancak sonuçlar bu orana uymamıştır.



Bağlı genlerin rekombinasyonu: Krossing-Over

- Eğer bu iki gen birbirine tamamen bağlı ise, bu durumda da 1:1:0:0 oranının çıkması gerekirdi.
- Gerçek sonuçlar bu beklentiye de uymamaktadır.
- Yavruların % 83' ü atasal, % 17' si ise rekombinanttır.



Bağlı genlerin rekombinasyonu: Krossing-Over

- Morgan, homolog kromozomlar arasında parça değişimini sağlayan bir mekanizmanın bazen iki gen arasındaki bağlantıyı kırdığını ileri sürmüştür.

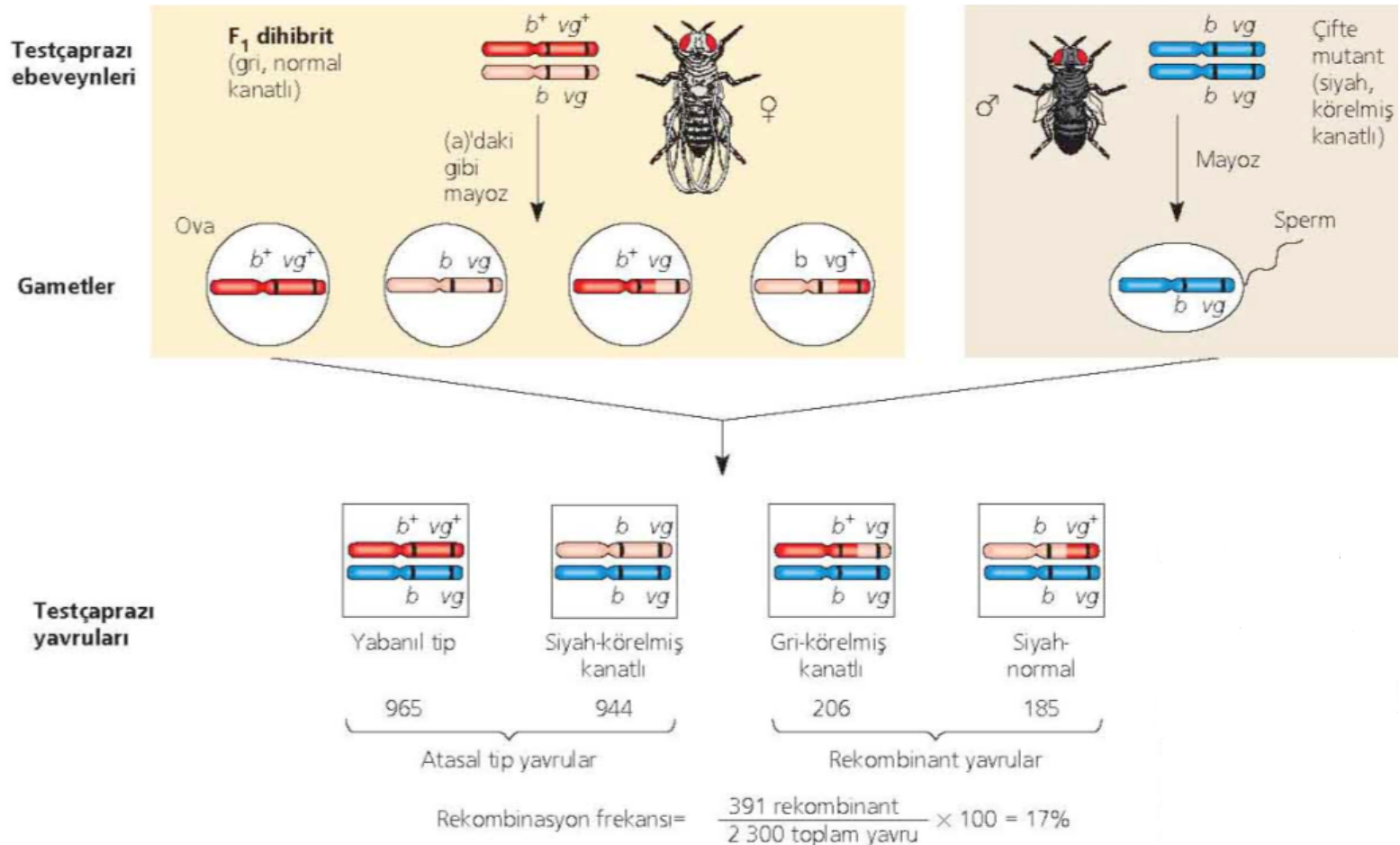


Bağlı genlerin rekombinasyonu: Krossing-Over

- Sonraki araştırmalar, bu olayın krossing-over olduğunu ortaya koymuştur.
- Bu olayla oluşan rekombinant kromozomların allelleri yeni kombinasyonlarla biraraya gelebilirler ve bu kromozomlar gametlere dağıtılır.



Bağlı genlerin rekombinasyonu: Crossing-Over



Linkaj haritası nedir?

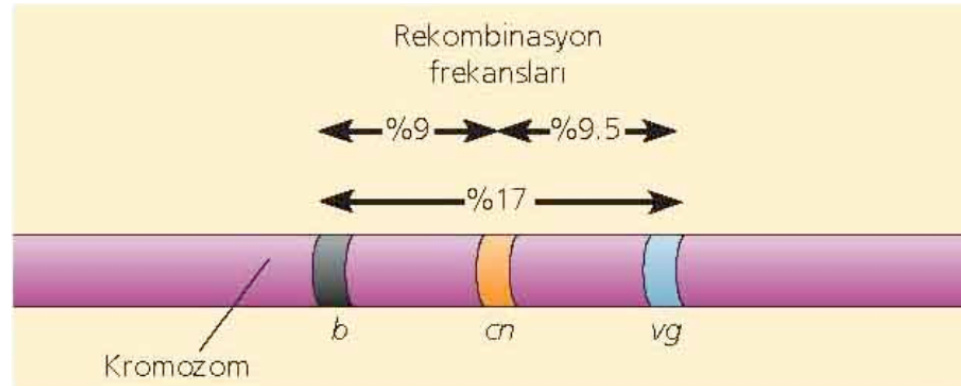
- Bağlı genler ve krossing-over' dan kaynaklanan rekombinasyon, Morgan' in öğrencilerinden Sturtevant' ın, genetik harita çizmek için yeni bir yöntem bulmasını sağladı.
- Sturtevant, deneylerde hesaplanan rekombinasyon frekanslarının, kromozom üzerindeki genler arasında bulunan mesafeyi yansıttığını öne sürdü.

Linkaj haritası nedir?

- Krossing-over olma olasılığının, kromozomun her yerinde eşit olduğunu varsayarak, iki gen arasındaki mesafenin artması ile birlikte bu genler arasında krossing-over meydana gelme şansının da artacağını ileri sürmüştür.
- Diğer bir deyişle, iki gen arasındaki mesafe arttıkça, bu genler arasında krossing-over' in gerçekleşebileceği nokta sayısı da artar.
- Rekombinasyon frekansından yola çıkılarak oluşturulan genetik haritalara "linkaj haritası" denir.

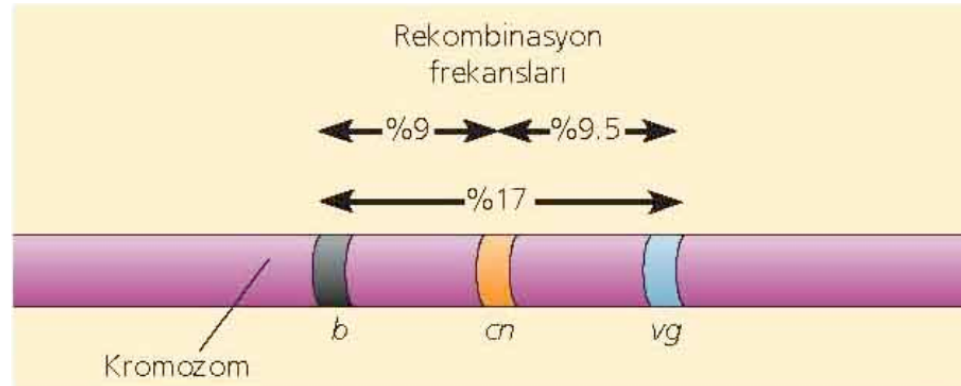
Linkaj haritası nedir?

- Aşağıdaki şekilde b, vg ve cn ile gösterilen 3 *Drosophila* geni bulunmaktadır.
- Yapılan çaprazlama denemeleri sonucunda b ile cn arasındaki rekombinasyon frekansının % 9, cn ile vg arasındaki frekansın % 9.5 ve b ile vg arasındaki de % 17 olduğu bulunmuştur.



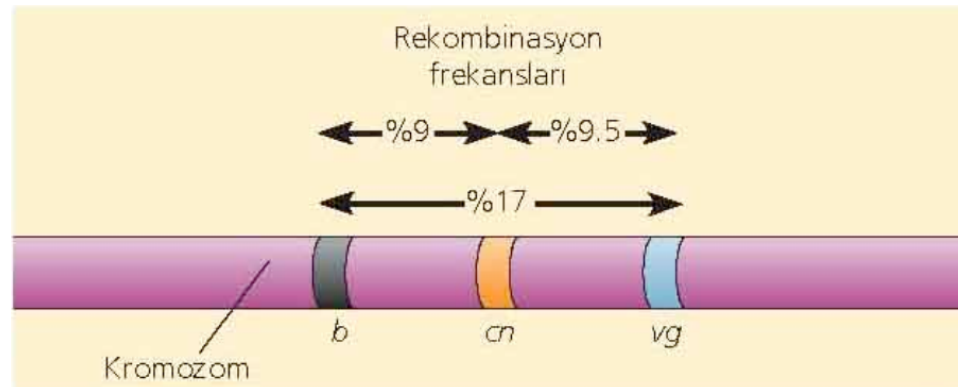
Linkaj haritası nedir?

- Bu genlerin, rekombinasyon frekanslarına dayalı olarak harita üzerinde en mantıklı yerleşim biçimleri b-cn-vg şeklinde olacaktır.



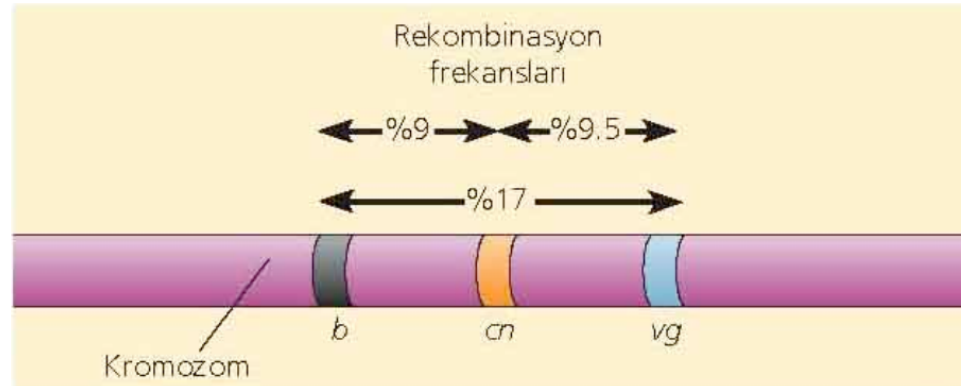
Linkaj haritası nedir?

- Sturtevant genler arasındaki mesafeleri harita birimleri ile ifade etmiştir.
- % 1' lik rekombinasyon frekansını bir harita birimi olarak tanımlamıştır.



Linkaj haritası nedir?

- Günümüzde Morgan' in onuruna, bu birime sentimorgan adı verilmektedir.



Linkaj haritası nedir?

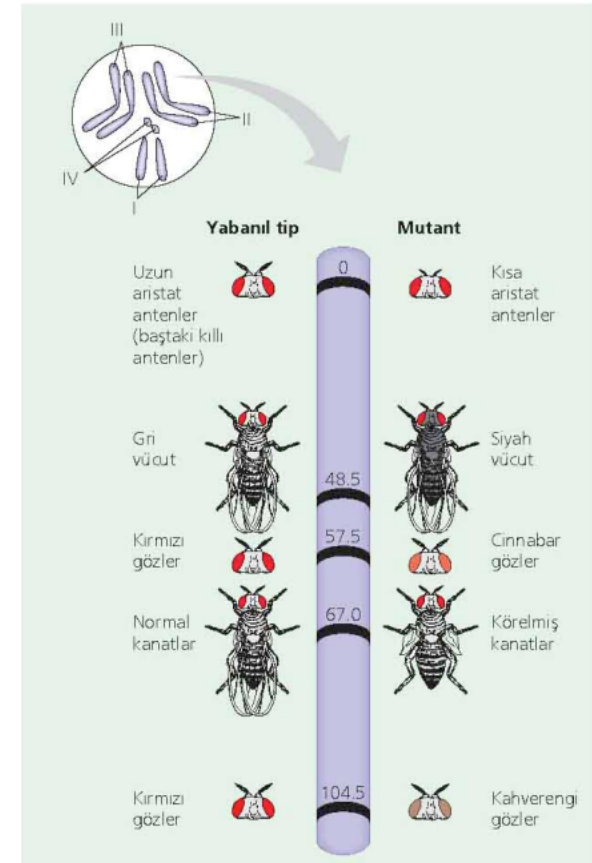
- Aynı kromozom üzerindeki bazı genler birbirinden o kadar uzakta yer alırlar ki, aralarında crossing-over olması neredeyse kesindir.
- Bu tür genlerin arasında ölçülen rekombinasyon frekansının alabileceği en yüksek değer % 50' dir.
- Bu değer, genler ayrı kromozomlar üzerinde olduğunda elde edilen değerle aynı olduğu için ayırt edilemezler.

Linkaj haritası nedir?

- Mendel' in bezelyeler üzerinde çalıştığı karakterlerden hepsi ayrı kromozomlar üzerinde değildi.
- Bugün tohum rengi ve çiçek rengi genlerinin, 1. kromozom üzerinde olduğu bilinmektedir.
- Ancak bu genler birbirlerine o kadar uzak konumlanmışlardır ki, aralarında linkaj görülmez.

Linkaj haritası nedir?

- Sturtevant ve arkadaşları, krossing-over verilerini kullanarak tanımlanan tüm *Drosophila* genlerini doğrusal diziler halinde haritalamışlardır.



Sitolojik haritalar

- Linkaj haritası rekombinasyon frekanslarına dayandığı için kromozomun gerçek bir çizimi değildir.
- Harita birimleri kesin uzunluklara sahip değildir (örn; nm gibi).
- Linkaj haritası genlerin kromozom üzerindeki sırasını tanımlar fakat kesin yerlerini vermez.
- Genlerin kesin yerlerinin ve birbirine uzaklıklarının bilinen ölçü birimleri ile ifade edildiği haritalara sitolojik haritalar adı verilir.

Eşeyin kromozomal temeli

- İnsanda ve memelilerde, meyve sineklerinde olduğu gibi iki çeşit eşey kromozomu vardır.
- Bunlar X ve Y ile gösterilir.
- İki ebeveynin her birinden birer X kromozomu alan bir kişi dişi olarak gelişir.
- Erkek ise bir X bir de Y kromozomu içeren zigottan gelişir.

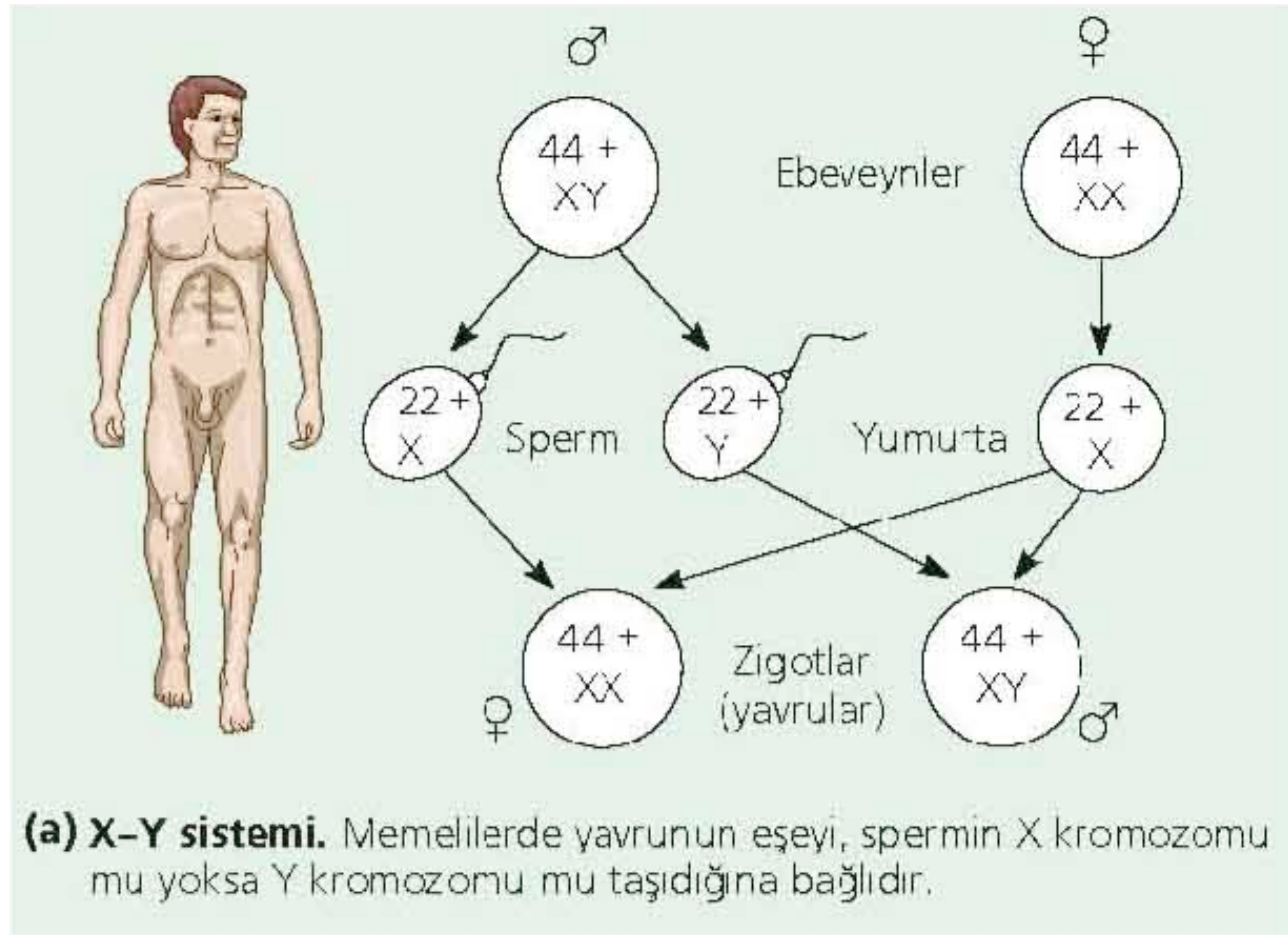
SRY geni

- İnsanda eşeyin anatomik belirtileri embriyo 2 aylıkken ortaya çıkar.
- Gonatların testislere ya da ovaryumlara dönüşmesini, bireyde Y kromozomunun bulunup bulunmaması belirler.
- Y kromozomu üzerinde eşey belirleme bölgesi adı verilen bir gen bulunmaktadır (SRY geni).
- SRY olmayınca gonatlar ovaryumlara dönüşür.

Eşeyi belirleyen kromozomal sistemler

- Eşeyi belirleyen kromozomal sistemleri şu şekilde sınıflandırmak mümkündür:
 - X-Y sistemi
 - X-0 sistemi
 - Z-W sistemi
 - Haplo-diploit sistem

X-Y sistemi



X-0 sistemi

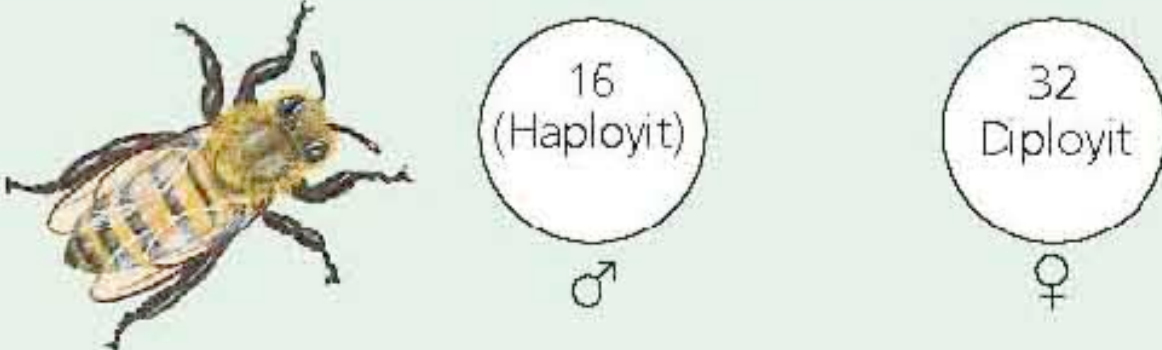


Z-W sistemi



(c) Z-W sistemi. Kuşlarda, bazı balıklarda, kelebekler ve güveler gibi bazı böceklerde eşeyi belirleyen değişken, yumurtada bulunan eşey kromozomudur. (X-Y ve X-O sistemlerinde olduğu gibi bu değişken spermde değildir). X-Y sistemi le karıştırılmaması için, bu sistemde eşey kromozomları, Z ve W ile gösterilir. Erkekler ZZ, dişiler ZW'dir.

Haplo-diploit sistem

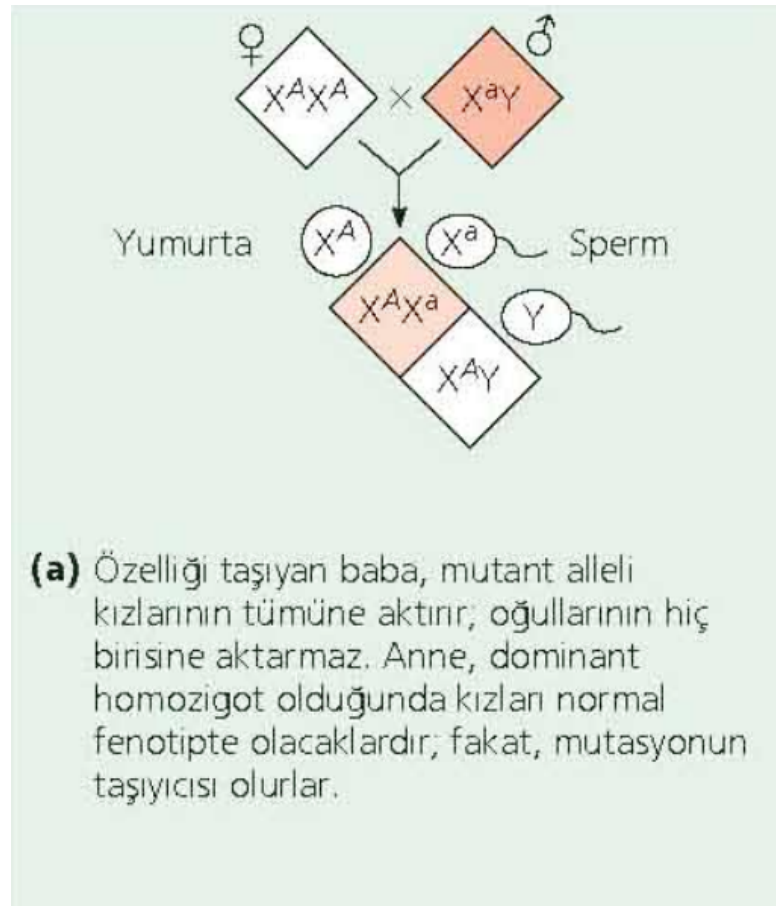


(d) Haplo-diployit sistem. Arı ve karınca türlerinin çoğunda eşey kromozomu yoktur. Dişiler, döllenmiş yumurtalardan geliştikleri için diployittir. Erkekler döllenmemiş yumurtadan geliştikleri için haployittirler ve babaları yoktur.

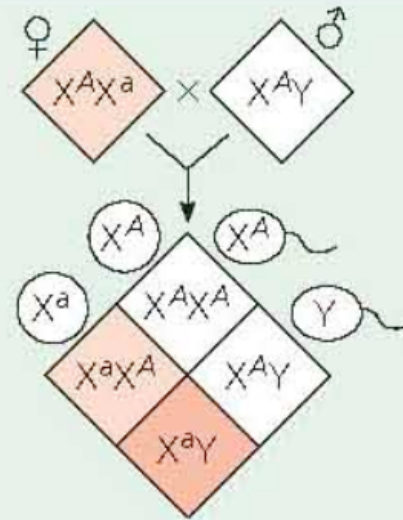
Eşeye bağlı genlerin kalıtımı

- X kromozomu, eşeyi belirleme görevinin yanı sıra eşey ile ilgili olmayan birçok özellik için genlere sahiptir.
- İnsanda eşeye bağlı terimi genellikle X kromozomu üzerindeki genler için kullanılır.
- “Baba”, eşeye bağlı alleli tüm kızlarına aktarır, ama oğullarından hiçbirine aktaramaz.
- Ancak “anne” eşeye bağlı alleli hem oğullarına hem de kızlarına aktarır.

Eşeye bağlı çekinik özelliklerin aktarılması

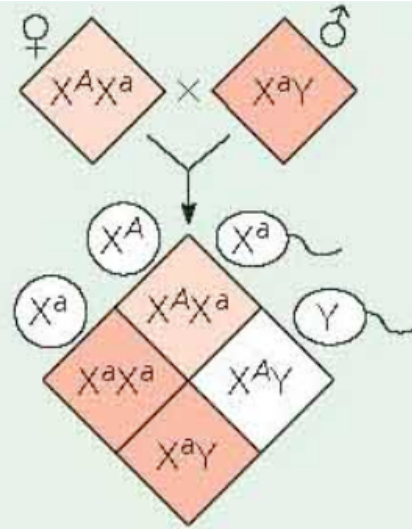


Eşeye bağlı çekinik özelliklerin aktarılması



- (b)** Normal fenotipe sahip bir erkekle evlenen bir taşıyıcı birey, oğullarının ve kızlarının yarısına mutasyonu aktaracaktır. Mutasyonlu erkeklerde hastalık görülür. Tek bir doz mutasyon taşıyan kızlar, normal fenotipe sahip olacaklardır; fakat, anneleri gibi taşıyıcı olacaklardır.

Eşeye bağlı çekinik özelliklerin aktarılması



- (c) Eğer taşıyıcı birisi, özelliği taşıyan bir erkekle evlenirse doğan çocukların özelliği taşıma olasılığı, eşeyden bağımsız olarak % 50'dir. Özelliğe sahip olmayan kızlar taşıyıcı olurlar; özelliğe sahip olmayan erkeklerde ise zararlı, çekinik allelden hiç bulunmaz.

Hemizigot nedir?

- Eğer eşeye bağlı bir özellik çekinik allelden kaynaklanıyor ise, bir dişi sadece homozigot durumda bu özelliği fenotipte gösterir.
- Erkekler sadece bir lokusa sahip oldukları için homozigot ya da heterozigot terimleri kullanılamaz.
- Bu tür durumlarda hemizigot terimi kullanılır.

İnsanlarda eşeye bağlı bozukluklar

- İnsanlarda eşeye bağlı bozukluklar renk körlüğü gibi hayati tehdit etmeyecek özellikte olabileceği gibi daha ciddi yaşamsal riskler de taşıyabilirler.
- Bu hastalıklara bazı örnekler verelim:
 - Duchenne kas distrofisi
 - Hemofili

Duchenne kas distrofisi

- ABD’ de her 3500 erkekten birini etkiler.
- Bu hastalar nadiren 20’ li yaşlara ulaşacak kadar yaşar.
- Kasları gittikçe zayıflar ve eşgüdümlü kaybı görülür.
- Hastalık, “distrofin” adlı bir kas proteininin yokluğundan kaynaklanır.
- Bu protein, X kromozomu üzerinde özel bir gen tarafından sentezlenmektedir.

Hemofili

- Kanın pıhtılaşması için gerekli olan bir ya da daha fazla proteinin eksikliğinde ortaya çıkan eşeye bağı çekinik bir özelliktir.
- Hasta yaralandığı zaman dayanıklı pıhtı oluşumu geciktiği için kanama uzun sürer.
- Günümüzde bu hastalara eksik proteinin damardan enjeksiyonu ile tedavi gerçekleştirilebilmektedir.

Memeli dışısında X kromozomu inaktivasyonu

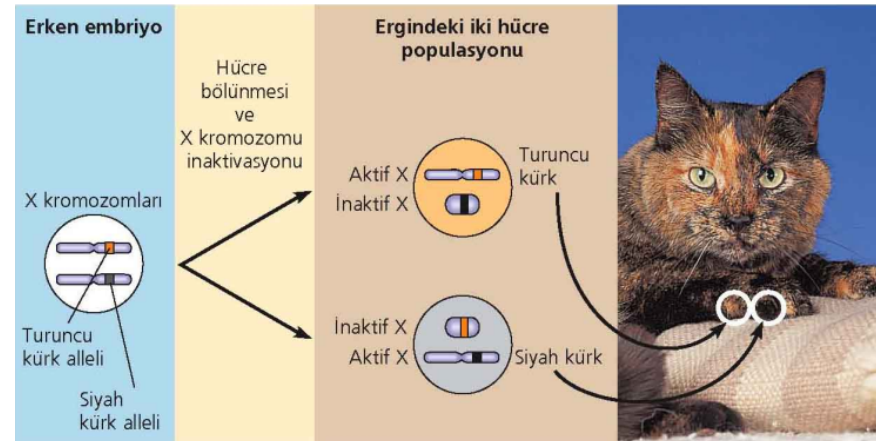
- Memelilerin dişilerinde iki tane X kromozomu bulunmasına karşılık, embriyonik gelişim sırasında bunlardan birisi inaktive olur.
- İnaktif X yoğunlaşarak Barr cisimsiğine dönüşür.
- Barr cisimciğini oluşturan X kromozomundaki genlerin çoğu ifade edilmez.
- Fakat bazıları aktif kalır (yumurtayı meydana getiren hücrelerde Barr cisimciği kromozomları tekrar aktive olur).

İnaktif X kromozomunun oluşumu

- İngiliz genetikçi Mary Lyon, X kromozomlarından hangisinin Barr cisimciğini oluşturacağını tesadüfen belirlendiğini ortaya koymuştur.
- Bu olay organizmanın her hücresinde birbirinden bağımsız meydana gelmektedir.
- Sonuçta dişiler, iki hücre tipinin karışımından (mozaik) oluşur (babadan gelen X' in aktif olduğu hücreler ve anneden gelen X' in aktif olduğu hücreler).
- Bunu bir örnek ile görelim:

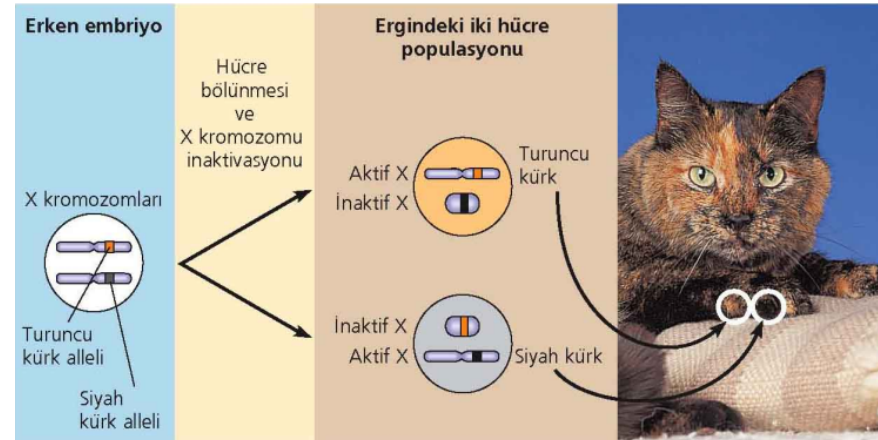
İnaktif X kromozomunun oluşumu

- Belirli bir hücrede X kromozomu inaktif olduktan sonra, o hücrenin bütün mitotik yavruları aynı inaktif X' e sahip olur.
- Bu nedenle, eşeye bağlı bir özellik açısından heterozigot olan bir dişinin hücrelerinin yarısı bir alleli ifade ederken, diğerleri alternatif alleli ifade edecektir.



İnaktif X kromozomunun oluşumu

- Bu mozaiklik, kaplumbağa kabuğu desenli kedilerin yamalar şeklindeki turuncu ve siyah kürk renklenmesinde görülebilir.



İnaktif X kromozomunun oluşumu

- İnsanlarda mozaiklik, ter bezlerinin gelişmesini önleyen X' e bağlı çekinik mutasyonda gözlemlenebilir.
- Bu özellik açısından heterozigot olan bir bayan, ter bezi olan normal deri kısmını ve ter bezi olmayan bölgeleri yamalar şeklinde taşır.

Kromozomal kalıtımdaki istisnalar ve hatalar

- Eşeye bağlı özellikler, Mendel' in gözlemlediği kalıtım şekillerinden belirgin bir şekilde sapmanın tek örneği değildir.
- Keza yeni alleller oluşturan gen mutasyonları, fenotipi etkileyebilen genom değişikliklerinin tek örneği değildir.
- Bundan sonraki kısımda, standart kromozom teorisine uymayan kalıtım çeşitleri, büyük kromozomal sapmalar ve onların sonuçları ele alınmıştır.

Kromozom sayısının ya da yapısının değişmesi

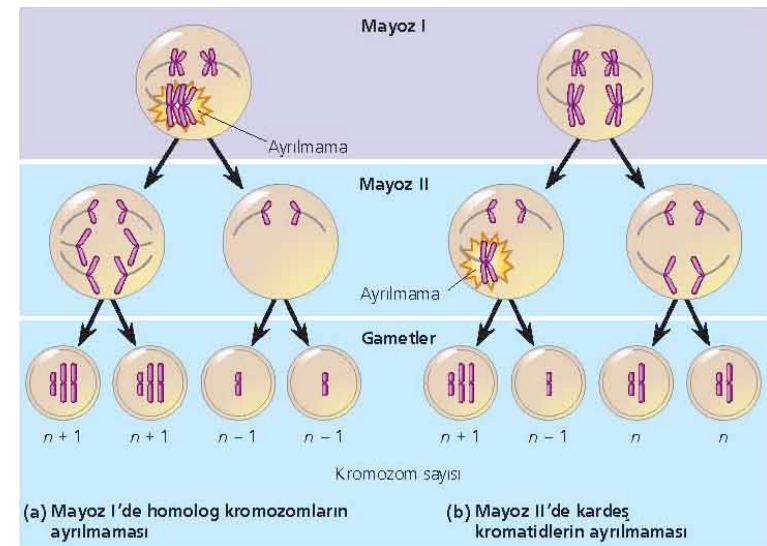
- Mayoz sırasındaki hataların yanı sıra fiziksel ve kimyasal tahribat, kromozomlara genel yolla zarar verebilir ya da hücredeki sayılarını değiştirebilir.

Kromozom sayısının ya da yapısının değişmesi

- Bunları şöyle sınıflandırabiliriz:
 - Kromozom sayısının değişmesi
 - Anöploidi
 - Poliploidi
 - Kromozom yapısının değişmesi
 - Delesyon
 - Duplikasyon
 - İnversiyon
 - Translokasyon

Anöploidi ve mayotik ayrılmama

- Mayotik iğ iplikleri, kromozomları herhangi bir hata olmaksızın yavru hücrelere dağıtır.
- Fakat bazen ayrılmama (non-disjunction) denen talihsizlik yaşanır.
- Bu olayda, ya mayoz-I sırasında homolog kromozom çiftinin üyeleri düzgün bir şekilde ayrılmazlar ya da mayoz-II' de kardeş kromatidler ayrılmazlar.



Anöploidi ve mayotik ayrılmama

- Eğer döllenme sırasında bu iki anormal gametten herhangi birisi normal bir gamet ile döllenirse yavrunun kromozom sayısı anormal olur.
- Buna anöploidi denir.
- Eğer döllenmiş yumurtada bir kromozomdan 3 tane bulunursa ($2n+1$) bu anöploit hücreye o kromozom için trisomik denir.
- Eğer bir kromozom eksik ise ($2n-1$) bu hücreye o kromozom için monosomik adı verilir.

Poliploidi

- Bazı organizmalar ikiden fazla sayıda tam kromozom takımına sahiptir.
- Bu kromozomal değişiklik için kullanılan genel terim poliploidi' dir.
- Triploit ($3n$) ve tetraploit ($4n$) terimleri sırasıyla 3 ya da 4 kromozom takımını belirtir.
- Triploit bir hücre, tüm kromozomların ayrılmaması ile oluşan anormal bir yumurta hücresinin ($2n$), normal bir sperm hücresi (n) ile döllenmesi sonucunda meydana gelir.

Poliploidi

- Poliploidi, bitkiler aleminde oransal olarak daha yaygındır.
- Ancak yakın bir zamanda Şili’deki araştırmacılar, poliploidi için ilk memeli adayı olan bir kemirgeni tanımlamışlardır.



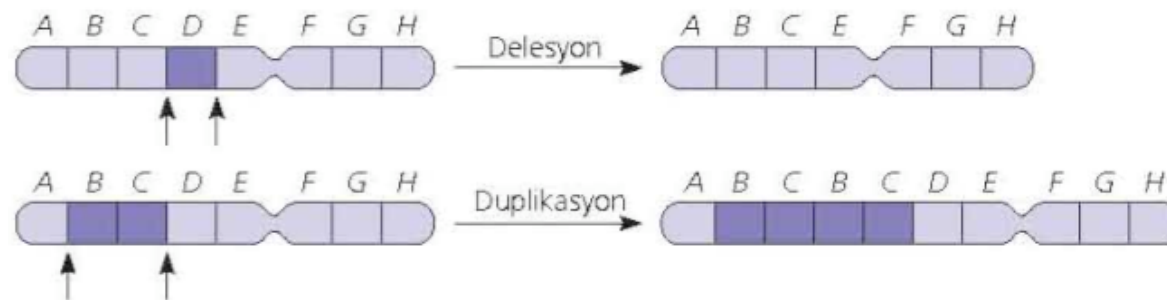
Poliploidi

- *Tympanoctomys barrerae* isimli bu türün hücreleri tetraploittir.



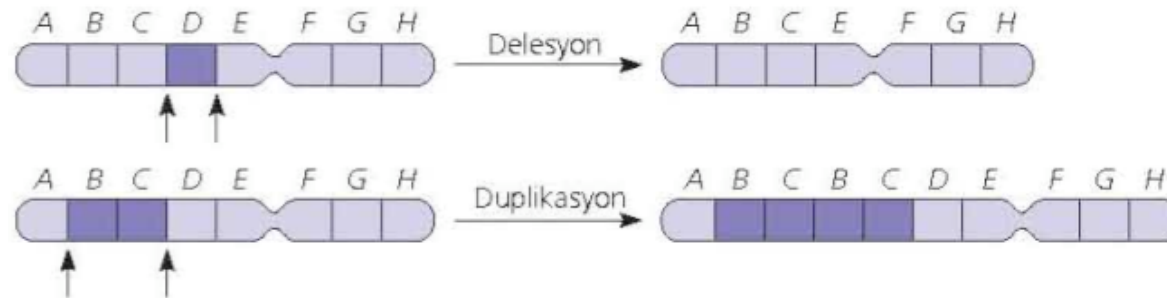
Kromozom yapısının değişmesi

- Bir kromozomun kırılması, kromozom yapısında dört çeşit değişime yol açabilir.
- Sentromer taşımayan bir kromozom parçası hücre bölünmesi sırasında kaybolursa buna delesyon adı verilir.



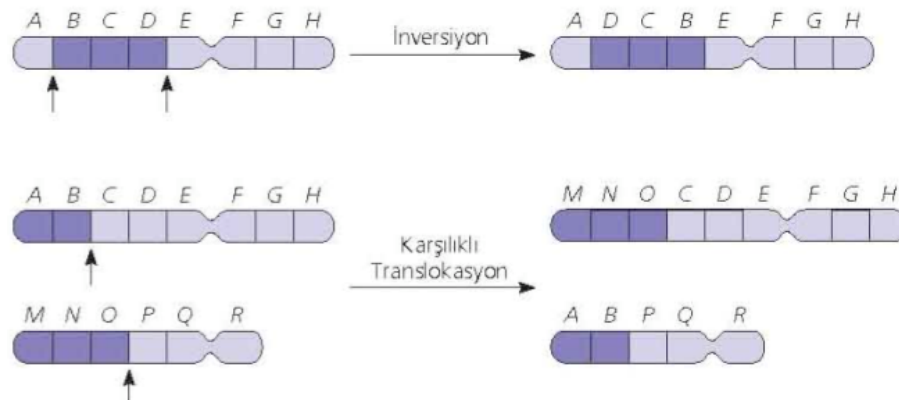
Kromozom yapısının değişmesi

- Bazı durumlarda, eğer mayoz devam ediyorsa, böyle bir parça ilave bir segment olarak kardeş kromatite yapışır.
- Sonuçta alıcı kromozomda duplikasyona yol açar.



Kromozom yapısının değişmesi

- Bir kromozom parçası koptuğu kromozoma ters yönde geri yapışarak inversiyona neden olabilir.
- Kromozomal kırılmanın dördüncü olası sonucu, kromozom parçasının homolog olmayan bir kromozoma yapışarak translokasyon adı verilen yeni düzenlemeye neden olmasıdır.



Kromozomal değişikliklere bağlı hastalıklar

- Kromozom sayısında ve yapısındaki değişiklikler, insanlarda bazı ciddi hastalıklar oluşturur.
- Bu kromozomal değişikliklerin çoğu gelişime o kadar zararlıdır ki, embriyolar doğumdan uzun süre önce kendiliğinden düşer.
- Ancak bazı anöploit bireyler, doğuma ve daha sonrasına kadar yaşamlarını sürdürebilirler.

Down sendromu

- ABD' de her 700 çocuktan birini etkilemektedir.
- Fazladan bir adet 21. kromozomun bulunmasından kaynaklanır ve tüm vücut hücrelerinde 47 kromozom bulunur.
- Kromozomal terimle ifade etmek gerekirse hücreler 21. kromozom açısından trisomiktir.



Down sendromu

- 21. kromozom, en küçük insan kromozomlarından birisi olmasına karşılık bireyin fenotipini oldukça değiştirir.
- Bu bireyler; karakteristik yüz özellikleri, kısa boy, kalp bozuklukları, solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık ve zeka geriliği gibi semptomlar taşır.
- Ayrıca bu bireyler lösemi ve Alzheimer' e yatkındırlar (bu hastalıklar ile ilgili genler 21. kromozom üzerinde yer alır).

Down sendromu

- Bu bireyler normalden daha kısa yaşam süresine sahip olmalarına karşılık, bazıları daha uzun yaşayabilir.
- Çoğu eşeyssel gelişimini tamamlayamaz ve kısırdır.
- Bu vakaların çoğu, ebeveynlerden birinde gamet oluşumu sırasında meydana gelen ayrılmama olayından kaynaklanır.

Down sendromu

- Down sendromunun frekansı annenin yaşı ile ilgilidir.
- 30 yaşın altında doğum yapan kadınların çocuklarında % 0.04 oranında görülürken, 30 yaşın üzerinde bu oran % 1.25' e çıkar.
- Bu nedenle 35 yaş üstü hamile kadınlar, embriyoda 21. kromozom trizomisinin kontrol edilmesi için adaydırlar.

Down sendromunun kromozomal oluşum mekanizması

- Vakaların çoğu mayoz-I sırasındaki ayrılmamadan kaynaklanmaktadır.
- Son yıllarda yapılan araştırmalar, tüm kinetokorlar iğ ipliklerine tutunana kadar anafazı geciktiren “iğ iplikçiği kontrol noktasında” yaşa bağlı bazı anormalliklerin etkili olduğunu öne sürmektedir.

Diğer anöploit hastalıklar

- XXY bireyler (Klinefelter sendromu)
- XYY bireyler
- XXX bireyler
- XO bireyler (Turner sendromu)
- Cri du chat sendromu
- Kronik miyolojenik lösemi (CML)
- 46 kromozumlu Down sendromu

XXY bireyler (Klinefelter sendromu)

- Erkekte fazladan bir X kromozomu bulunur.
- Her 2000 doğumdan birinde rastlanır.
- Birey erkek eşey organlarına sahiptir, ancak testisler anormal derecede küçüktür ve birey kısırdır.
- Göğüs büyümesi ve diğer dişi vücut özellikleri de görülür.
- Hastanın zeka seviyesi genelde normaldir.

XYY bireyler

- Erkekte fazladan bir Y kromozomu bulunur.
- Normalden biraz daha uzun boylu olmaya meyillidirler.
- Çok iyi tanımlanmış bir fenotipik görünümleri yoktur.

XXX bireyler

- Her 1000 doğumdan birinde görülür.
- Dişide fazladan bir X kromozomu bulunur.
- Karyotip haricinde XX dişilerinden ayırt edilemezler.

XO bireyler (Turner sendromu)

- Monozomi X durumu her 5000 doğumda bir görülür.
- İnsan türü için yaşayabilen tek monosomik durumdur.
- Fenotipik olarak dişi olmalarına karşılık ergenlikte eşey organları olgunlaşmaz ve kısırdır.
- Östrojen tedavisi ile ikincil eşey karakterleri gelişebilir.
- Zekan seviyeleri çoğunlukla normaldir.

Cri du chat sendromu (Kedi miyavlaması sendromu)

- 5. kromozom üzerinde spesifik bir delesyon meydana gelen bireylerde görülür.
- Bu çocuklar zeka geriliğine sahiptir.
- Sıra dışı siması olan küçük bir kafaya sahiptirler.
- Acı çeken bir kedinin miyavlaması gibi duyulan bir ağlamaları vardır.
- Bebekken ya da çocukluk döneminin başında ölürlere.

Kronik miyolojenik lösemi (CML)

- Akyuvarlara dönüşen hücreleri etkileyen bir kanser türüdür.
- Bu hastaların kanser hücrelerinde translokasyon meydana gelmiştir.
- 22. kromozomun bir kısmı, 9. kromozomun ucundaki küçük bir parça ile yer değiştirmiştir.

46 kromozumlu Down sendromu

- Down sendromlu bireylerin küçük bir kısmı farklı tipte bir kromozomal translokasyona sahiptir.
- Bu bireylerin bütün hücrelerinde normal sayıda (46) kromozom bulunur.
- Ancak karyotip yakından incelenecek olursa, 21. kromozomun 3. kopyasının bir kısmının ya da tamamının translokasyon ile başka bir kromozoma yapışmış olduğu görülür.

Imprinting !!!

- Şimdiye kadar öğrendiklerimize göre, özgül bir allelin anneden mi yoksa babadan mı kalıtıldığına bakılmaksızın aynı etkiyi gösterdiğini varsaydık.
- Ancak insanlardaki bazı kalıtsal bozukluklar, ilgili allellerin hangi ebeveynden aktarıldığına bağımlılık gösterir.
- Bunun en bariz örneği Prader-Willi ve Angelman sendromlarıdır.

Prader-Willi ve Angelman sendromları

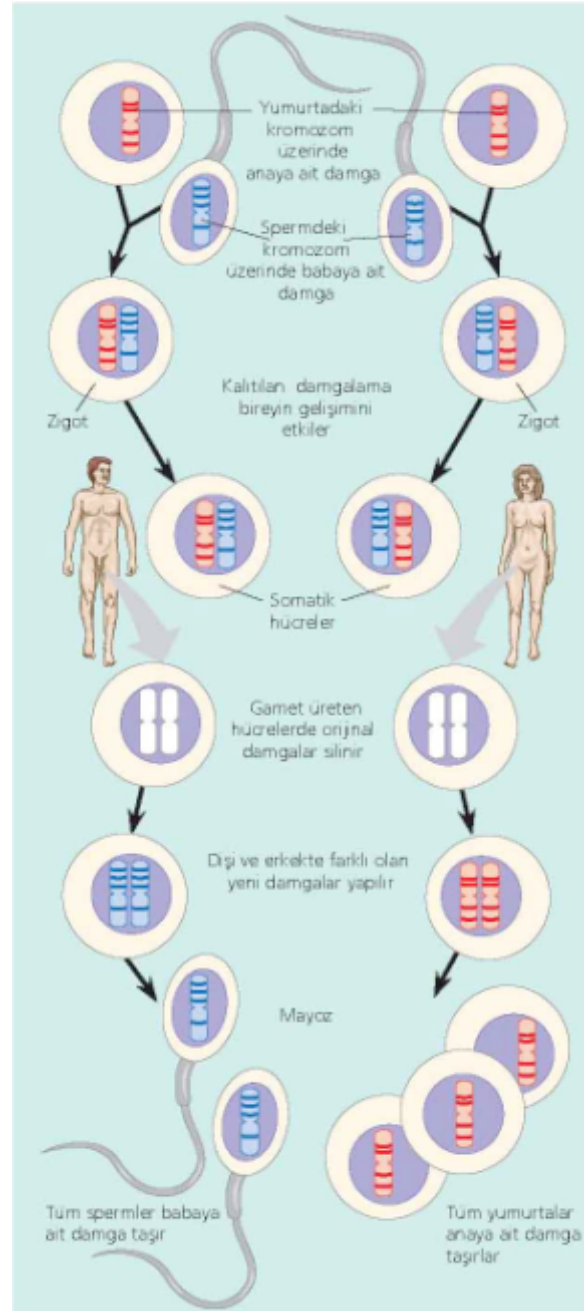
- Prader-Willi sendromu; zeka geriliği, aşırı şişmanlık, kısa boy ve alışılmadık derecede küçük el ve ayaklar ile karakterizedir.
- Angelman sendromlu hastalar ise kontrol edilemeyen gülme, aptalca hareketler ve diğer motor ve zihinsel semptomlar sergilerler.

Prader-Willi ve Angelman sendromları

- İki hastalığın da genetik nedeni 45. kromozomun bir parçasının delesyonudur.
- Eğer çocuk anormal kromozomu babasından alırsa Prader-Willi sendromu gelişir.
- Eğer anormal kromozom anneden kalıtılırsa Angelman sendromu ortaya çıkar.
- Bu farklılık, kopan genlerin, annenin kromozomuna mı yoksa babanın kromozomuna mı ait olduğuna bağlı olarak ortaya çıkar.

Prader-Willi ve Angelman sendromları

- Genomik damgalama (imprinting) olayında bir kromozom üzerindeki bir gen baskılanırken, bunun homolog kromozomu üzerindeki alleli ifade edilmek üzere serbest bırakılır.
- Memelilerde bazı genler, her kuşakta bir şekilde damgalanır.
- Genin damgalanma durumu, onun dişide mi yoksa erkekte mi olduğuna bağımlılık gösterir.



Genomik damgalamanın moleküler mekanizması

- Çoğu durumda allellerden birinin sitozin nükleotitlerine metil (-CH₃) grupları eklenir.
- Bu metilasyon alleli doğrudan baskılamaktadır.

Genomik damgalamanın önemi

- Araştırmacılar şu ana kadar damgalama görülen memelilere ait yaklaşık 20 geni tanımlamışlardır.
- Bilinen damgalanan genlerin çoğu embriyonik gelişim için kritik öneme sahiptir.
- Farelerde yapılan deneylerde, belirli kromozomların her iki kopyasını da aynı ebeveynden alan embriyolar doğumdan önce ölmüşlerdir.
- Normal gelişim için, belirli genlerin kesinlikle bir tane aktif kopyasına gereksinim duyulmaktadır.

Çekirdek dışı genlerin kalıtımı

- Çekirdek dışı genleri mitokondri ve bitkilerin plastitlerindeki küçük DNA halkalarında bulunur.
- Bu organeller kendi kendilerine çoğalarak genlerini yavru organellere aktarırlar.
- Bu genler, Mendel genetiğindeki kalıtımı göstermezler.
- Çünkü mayoz sırasında yavrulara, çekirdekteki kromozomların dağılımını yöneten kurallara göre dağıtılmazlar.

Maternal kalıtım

- 1909' da Karl Correns, normalde yeşil olan bir bitkinin yaprakları üzerindeki sarı ve beyaz renkli alacalı bölgelerin kalıtımını çalışmıştır.
- Yavruların renklenmesinin, paternal ebeveyn (polen) tarafından değil maternal ebeveyn (yumurta) tarafından belirlendiğini bulmuştur.



Maternal kalıtım

- Bu farklı şekillerdeki renklenmeler, yumurtanın plastitlerindeki pigmentasyonu kontrol eden genlerden kaynaklanmaktadır.



Maternal kalıtım

- Maternal kalıtım memelilerdeki mitokondriyel genlerin kalıtımının da kuralıdır.
- Çünkü zigottaki mitokondrilerin tamamı yumurtanın sitoplazmasından gelir.