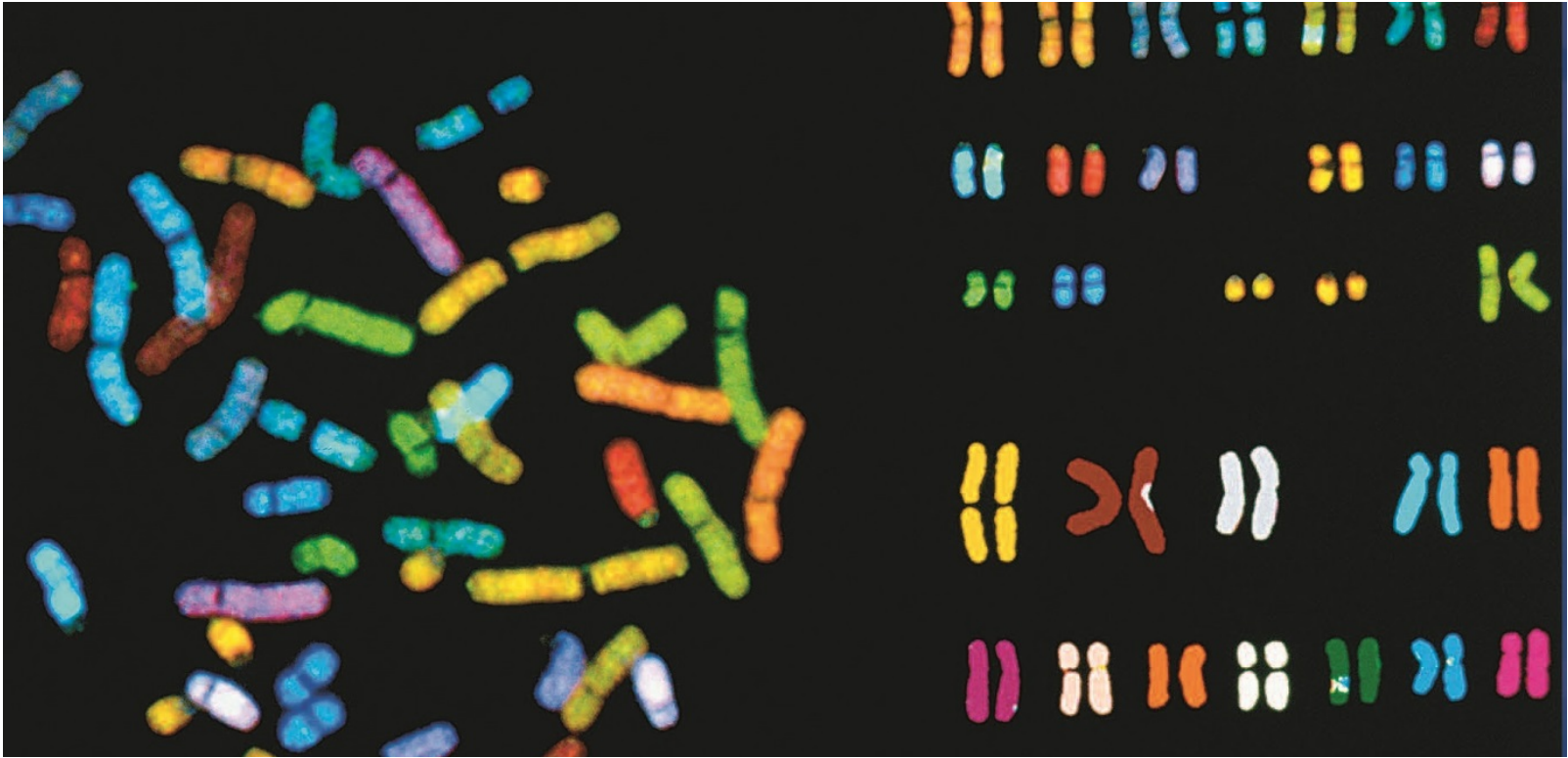


Kromozom Mutasyonları: Kromozom Sayısı ve Düzenindeki Değişiklikler



Kromozom Mutasyonları: Kromozom Sayısı ve Düzenindeki Değişiklikler

- Kromozom sayısında değişiklikler aşağıdaki şekillerde görülebilir:
 - Gen ya da kromozom parçalarında delesyonlar,
 - Duplikasyonlar
 - Aynı kromozom içinde ya da kromozomlar arasında genetik materyalin yeniden düzenlenmesi şeklinde modifikasyonlar
- Gen mutasyonlarından ayırmak için bunlara kromozomal mutasyonlar ya da kromozomal bozukluklar denir.

Kromozom Mutasyonları: Kromozom Sayısı ve Düzenindeki Değişiklikler

- Bir organizmanın genetik bileşeni hassas bir dengeye sahip olduğu için, genomdaki genetik bilginin içeriğinde ya da konumundaki ufak bir değişiklik bile fenotipik çeşitliliğe yol açabilir.
- Daha büyük değişiklikler özellikle hayvanlarda öldürücü olabilir.

Kromozom Sayısındaki Değişiklikler Özel Bir Terminoloji İle İfade Edilir

- Anöploidi durumunda, organizma tam bir kromozom takımı değil, bir veya birden fazla kromozom kazanır ya da kaybeder.
- Diploid genomdan tek kromozom kaybına monozomi denir. Bir kromozom katılımı ise trizomidir.
- İki den fazla kromozom takımının bulunması durumunda poliploidi terimi kullanılır.

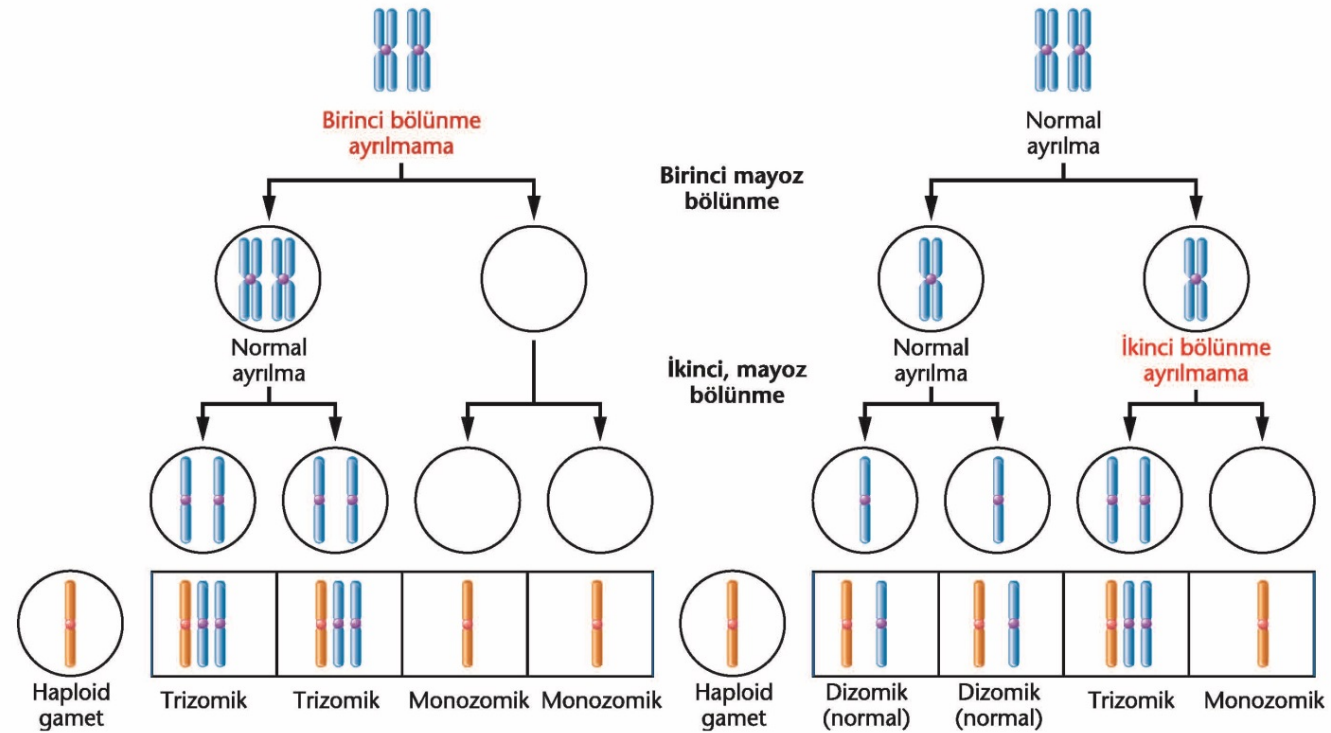
Kromozom Sayısındaki Değişiklikler, Kromozomların Ayrılmaması (nondisjunction) Sonucu Ortaya Çıkar

- Eşey kromozomlarının fazla (47,XXY) ya da eksik olması (45,X) normal fenotipi etkileyerek Klinefelter Sendromu ve Turner Sendromu olarak bilinen hastalıklara neden olur.
- İnsanlarda ekstra X kromozomuna sahip kadınlara (örneğin 48,XXXX) ve ekstra Y kromozomu içeren erkeklere de rastlanmaktadır (47,XYY).

Kromozom Sayısındaki Değişiklikler, Kromozomların Ayrılmaması (nondisjunction) Sonucu Ortaya Çıkar

- Bu tip kromozomal bozukluklar, gametlerin üretimi sonucu oluşan rasgele bir hatadan kaynaklanır.
- Ayrılmama (non-disjunction), kromozomların veya kromatidlerin ayrılamaması ve bölünme esnasında zıt kutuplara hareket edememesidir.

Kromozom Sayısındaki Değişiklikler, Kromozomların Ayrılmaması (nondisjunction) Sonucu Ortaya Çıkar



Bir Kromozom Eksikliği (Monozomi) Ağır Fenotipik Etkilere Yol Açabilir

- Bir kromozomun eksikliği $2n-1$ yapısını oluşturur ve monozomi olarak adlandırılır.
- Otozomlardaki monozomi insan ve diğer hayvanlarda genellikle tolere edilemez.
- *Drosophila*'da, kromozom 4'te, Haplo-IV olarak bilinen monozomiye raslanır.
- Daha büyük kromozomlar olan 2 ve 3 için monozomi lmcdr.

Bir Kromozom Eksikliği (Monozomi) Ağır Fenotipik Etkilere Yol Açar

- Eğer organizma resesif öldürücü bir allel için heterozigot ise ve normal alleli taşıyan homolog kromozomunu kaybetmişse, bu şekildeki eksik kromozom durumu organizmanın ölümüne yol açar.

Bitkilerde Monozomi

- Bitkilerde ise polen tanecikleri ve tohum taslakları mayozdan hemen sonra ve döllenmeden önce birçok gelişim aşamasından geçtikleri için, tek kromozom eksikliğine karşı özellikle hassastırlar ve nadiren canlı kalabilirler.

İnsanlarda Kısmi Monozomi: Cri-du-Chat Sendromu

- Sadece kromozomunun bir kısmını kaybederek kısmi monozomi gösteren ve hayatta kalan bireyler bulunmaktadır.
- Bu durum, parçalı (segmental) delesyonlar olarak adlandırılır.
- 1963'te, ilk kez Jerome Le Jeune böyle bir vakayı rapor etmiştir.
- Kromozom 5'in kısa kolunun küçük bir kısmının eksik olduğu bu vaka, cri-du-chat sendromu (kedi miyavlaması) olarak tanımlanmıştır.

İnsanlarda Kısmi Monozomi: Cri-du-Chat Sendromu



ŞEKİL 8-2 Cri-du sendromlu (46, -5) çocuğun karyotipi. Karyotipteki ok, k 5 homologundan kolundaki küçük k noksanlığını göstermektedir.

İnsanlarda Kısmi Monozomi: Cri-du-Chat Sendromu

- Sendromun genetik tanımı 46,-5p olarak gösterilmektedir.
- Bu sendromu gösteren bebeklerde, anatomik malformasyonlar, mide-bağırsak rahatsızlıkları, kalp komplikasyonları ve çoğunlukla zeka geriliği görülür.
- Nefes borusunun ağzında ve larinkste gelişim bozukluğu bu sendromun özelliğidir.

Trizomi Diploid Genoma Bir Kromozom İlavésidir

- Monozomide olduğu gibi, trizomik durumdaki eşey kromozom varyasyonlarının fenotip üzerinde otozomal varyasyonlara göre daha az etkisi vardır.
- Bitkilerde, trizomik olanlar genellikle hayatta kalabilir, ancak fenotipleri değişiklik gösterebilir.
- Boru çiçeği *Datura* buna örnek olarak verilebilir.

Trizomi Diploid Genoma Bir Kromozom İlavésidir

- Büyük kromozomlara ait trizomi çok daha belirgin bir fenotip oluşturur ve bu bitkiler diğerlerine göre daha yavaş büyür.
- Bir kromozomun üç kopyası bulunduğu için, kromozom eşleşmelerin daima düzensizdir.
- Bu üçlünün değişik bölgeleri eşleşebilir fakat, kromozom boyunca herhangi bir bölgede, üç homologdan yalnız ikisi sinaps yapabilir.

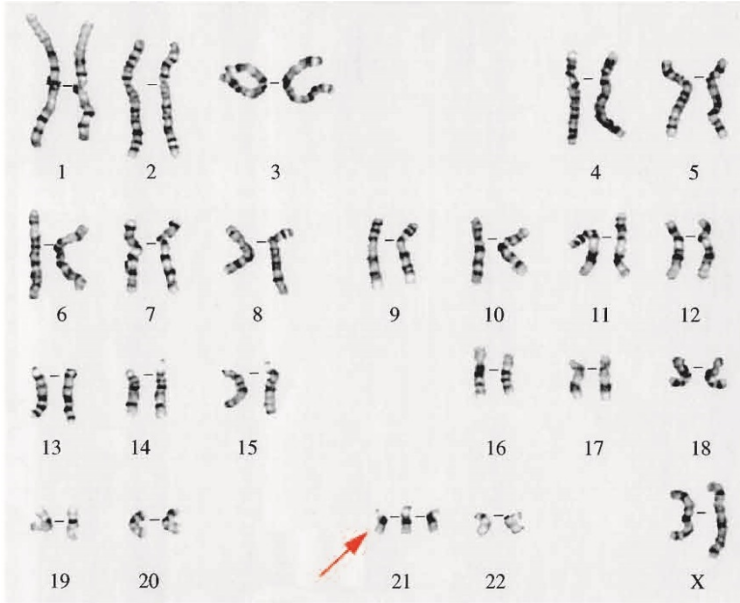
Trizomi Diploid Genoma Bir Kromozom İlavesidir

- Kromozomun üç kopyası sinaps yaptığında oluşan konfigürasyona trivalent denir.
- Bazı durumlarda birinci mayoz bölünmeden önce trivalent yerine bir tane bivalent, bir tane de univalent (eşleşmemiş kromozom) bulunabilir.
- Dolayısıyla, mayoz sonucu ortaya çıkan eşey hücrelerinin kromozom kompozisyonu ($n+1$), trizomik durumu devam ettirir.

Down Sendromu

- İlk kez 1866'da, John Langdon Down tarafından tanımlanan Down Sendromu, bireylerin bir yaşından fazla yaşayabildiği insanlardaki tek otozomal trizomi durumudur.
- Bu hastalık, G grubu kromozomlarından birisi olan kromozom 21'deki trizomi sonucu ortaya çıkmaktadır.
- Bu durum, Down sendromu ya da trizomi 21 (47,+21) olarak da bilinir.

Down Sendromu



ŞEKİL 8-5 Down sendromlu bir çocuğun karyotipi ve fotoğrafı. Karyotipte, G grubu kromzom 21'in 3 kopyası bulunmaktadır (47,+21 durumu).

Down Sendromu

- Bu kişilerin fiziksel gornş birbirine şaşırtıcı bir benzerlik gosterir.
- Bu benzerliğin çoğu gozlerin koşesindeki epikantik katlanmadan, tipik düz yüz ve yuvarlak baştan kaynaklanır.
- Ayrıca tipik olarak boyları kısadır.
- Ağzın açık kalmasına neden olan kısmen çıkık kırışık dil, kısa, geniş eller ve avuç içi ve zgn parmak izine sahip olabilirler.

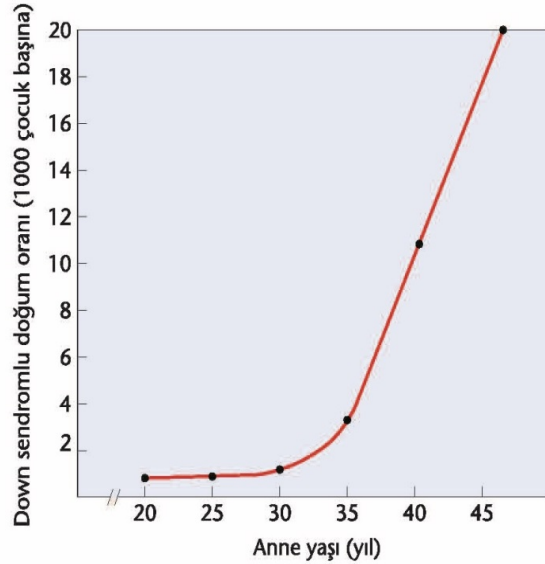
Down Sendromu

- Fiziksel, psikomotor ve zihinsel gelişimleri geri kalmıştır ve kasları zayıftır.
- Genelde yaşamları kısadır.
- Down sendromlu çocuklar solunum yolu hastalıklarına ve kalp malformasyonlarına yatkındır.

Down Sendromu

- Down sendromlu yetişkin bireylerin 6l6m nedeni 6oğunlukla Alzheimer hastalığıdır.
- Bu trizomik durumun k6k6eni, 6oğunlukla kromozom 21 'in mayoz sırasındaki ayrılmama' (non-disjunction) durumudur.
- Kromozom analizleri, ilave kromozomun anneden veya babadan gelebileceğini g6stermekle birlikte, 47,+21 trizominin kaynağı %95 oranında yumurtadır.

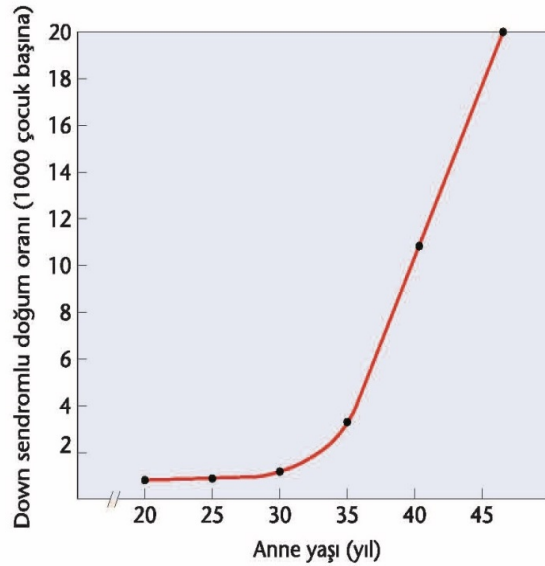
Down Sendromu



ŞEKİL 8-6 Anne yaşına göre Down sendromlu çocuk sıklığı

- Yanda, annenin yaşı ile Down sendromlu çocuk doğumu arasındaki ilişki gösterilmektedir.
- Annenin yaşı artıkça, Down sendromlu çocuk doğumunun sıklığı hızla artmaktadır.

Down Sendromu



ŞEKİL 8-6 Anne yaşına göre Down sendromlu çocuk sıklığı

- Dişilerde bütün yumurtalarda mayoz, fetal gelişim sırasında başlatılır.
- Yumurta gelişimi mayoz I'de durdurulur.
- Böylece, bütün ilkin oositler doğumla birlikte oluşur.

Down Sendromu

- Ergenlik çağında yumurtlama başladığında, her yumurtlama döngüsünde, bir yumurtada mayoz yeniden başlar ve mayoz II'ye doğru devam eder.
- Yumurtlamadan sonra bu işlem bir kez daha durdurulur ve döllenme gerçekleşene kadar tamamlanmaz.
- Bu gelişmenin sonucunda; bir sonraki yumurta, bir öncekine göre mayoz I'de bir ay daha fazla süre geçirmektedir.

Down Sendromu

- Hasta ocukların bazılarının bakımı özel kurumlarda yapılabilir.
- Ayrıca, bu çocukların sevgi dolu oldukları da bilinmektedir.

Down Sendromu

- Genetik danışman, fetal hücrelerin alınıp kültürünün yapıldığı doğum öncesi tanı yöntemini önerebilir.
- Bu tanı yöntemleri;
 - Amniyosentez denen işlemlle amniyotik sıvıdan ya da
 - Korionik villus rneklemeesi (CVS) olarak bilinen yöntemle plasentanın korionundan alınan fetal hücreler ile gerçekleştirilebilir.

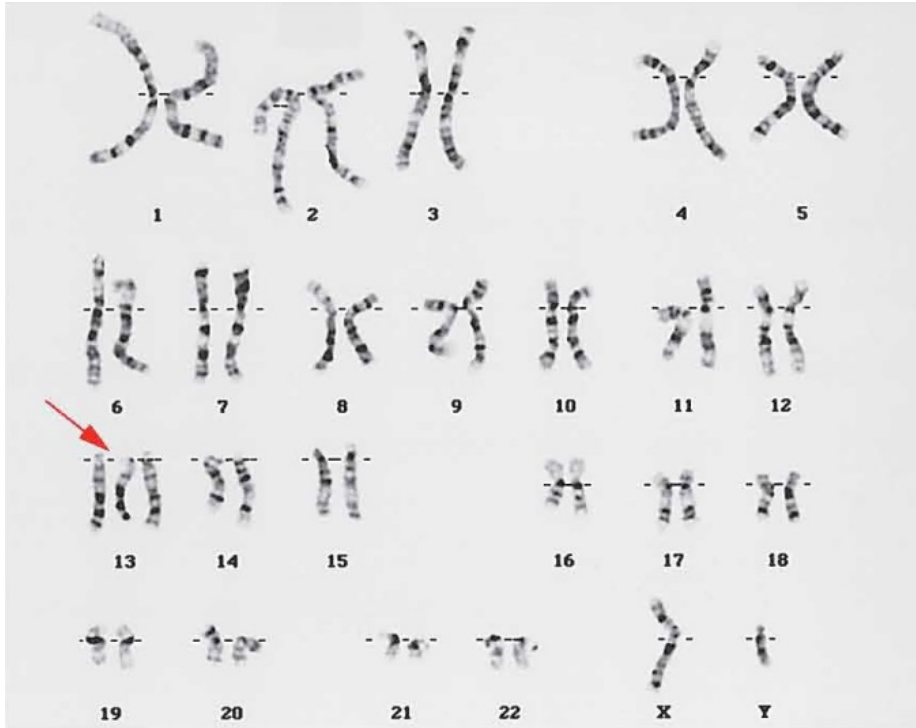
Down Sendromu

- En yeni yaklaşım, fetal hücreleri doğrudan annenin dolaşımından elde etmektir.
- Başarılı biçimde uygulandığı taktirde, cenin için en az risk taşıyan bu yöntem tercih edilir.
- Cenin hücreleri elde edildikten sonra sitogenetik analiz ile karyotip tayini yapılır.
- Down sendromu tanısı konulursa aileye kürtaj seçeneği sunulur.

Patau Sendromu

- 1960'da Klaus Patau ve arkadaşları, karyotipi 47 kromozom olan ve ciddi gelişim bozukluğu olan bir bebeği incelemişlerdir.
- İlave kromozomun kromozom 13 olduğu sonradan saptanmıştır.
- Bu trizomi 13, Patau Sendromu olarak adlandırılmıştır (47,+13).

Patau Sendromu



Zihinsel gerilik
Büyüme bozukluğu
Düşük deforme kulaklar
Sağırılık
Atrial septal
bozukluk
Ventriküler
septal bozukluk
Anormal polimorfonükleer
granülositler

Mikrosefali
Yarık dudak ve damak,
Çok parmaklılık
Deforme tırnak
Böbrek kistleri
Çift üreter
Göbek fıtığı
Gelişimsel rahim
anomalileri
Testislerin
skrotuma inmemesi

Patau Sendromu

- Hasta bebeklerde zihinsel gerilik, sağırlık, karakteristik olarak yarık dudak ve damak ve çoklu parmak yapısı grlmektedir.
- Bebekler ancak ortalama üç ay yaşayabilmektedir.

Edwards Sendromu

- Trizomi 18 (47,+18) olarak tanımlanan bu bozukluk, sendromu bulan kişinin adı ile bilinmektedir (Edwards sendromu).
- Bu bebekler, normal bebeklere göre daha küçüktür ve kafa tasları ön-arka eksene doğru uzundur, kulakları düşüktür ve şekli bozuktur.
- Bu bebeklerde kalın boyun, kalça çıkığı, basık çene karakteristiktir.

Edwards Sendromu

- Trizomi 18'e, trizomi 13'e göre daha sık rastlanmasına karşın, her iki durumda da bebeklerin ömrü aynıdır ve dört aydan daha kısadır.
- Ölüm nedenleri genellikle zatürre ya da kalp yetmezliğidir.
- Edwards sendromlu bebekler genellikle kızdır.

İnsan Anöploidisinde Yaşayabilirlik

- Monozomik ve trizomik durumlardaki bireyler genellikle hayatta kalamazlar.
- 1971'de David H. Carr bu konuyu ayrıntılı olarak incelemiştir.

İnsan Anöploidisinde Yaşayabilirlik

- İnsan kromozomlarından her biri için trizomi durumu gösterilmiştir, ancak Carr'ın çalışmasında monozomiye hemen hemen hiç rastlanmamıştır.
- Hamileliklerin %15-20'si kendiliğinden düşükle sonuçlanır.
- Turner Sendromlu 45, X0 durumundaki düşüklerin ve canlı doğumların %70-80'i maternal X kromozomu içermektedir.

İkiden Fazla Haploid Kromozom Takımının Bulunduğu Poliploidi, Bitkilerde Çok Sık Görülür

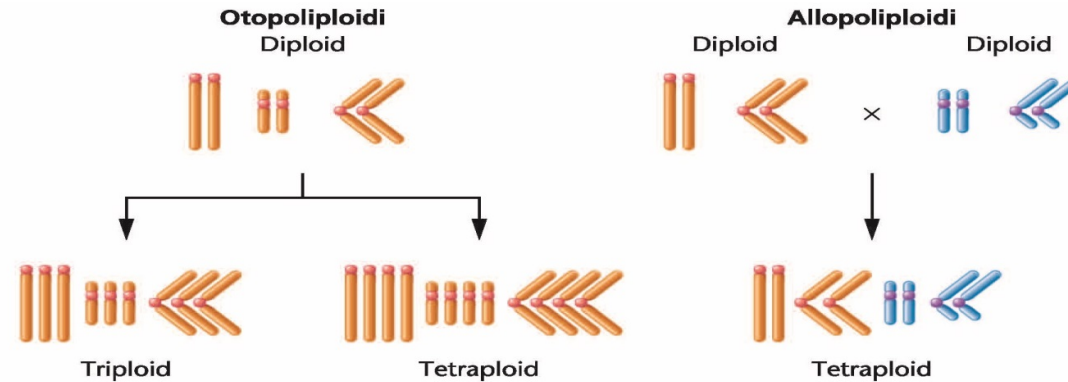
- Haploid kromozom takımının ikiden fazla bulunduğu durum poliploidi olarak adlandırılır:
 - Triploid $3n$
 - Tetraploid $4n$
 - Pentaploid $5n$
- Poliploidi hayvan türlerinin çoğunda oldukça seyrek olmasına karşın, kertenkele, amfibi ve balıklarda görülebilmektedir.
- Bitki türlerinde poliploidi oldukça yaygındır.

İkiden Fazla Haploid Kromozom Takımının Bulunduğu Poliploidi, Bitkilerde Çok Sık Görülür

- Poliploidi iki şekilde ortaya çıkabilir:
 - Oto-poliploidi: Aynı türün normal haploid koplementine benzeyen bir ya da daha fazla ekstra kromozom takımının ilavesi.
 - Allo-poliploidi: Türler arası çiftleşme ile sonuçlanan, değişik türlere ait kromozom takımlarının bileşimi.

İkiden Fazla Haploid Kromozom Takımının Bulunduğu Poliploidi, Bitkilerde Çok Sık Görülür

- Oto- ve allo-poliploidi arasındaki fark, ekstra kromozom takımlarının genetik kökeninden kaynaklanır.



ŞEKİL 8-9 Otopoliploid ve allopoliploid karyotipinin, kromozom kökenlerinin karşılaştırılması.

Oto-poliploidi

- Oto-poliploidi durumunda, ilave olan her bir kromozom takımı atasal türün aynısıdır.
- Bu nedenle triploidler AAA, tetraploidler AAAA vs. olarak tanımlanır.
- Oto-triploidler çeşitli yollar ile ortaya çıkabilir.
- Tüm kromozomların, mayoz bölünmeleri sırasında ayrılmaması sonucu diploid bir gamet oluşabilir.

Oto-poliploidi

- Böyle bir gamet yaşar ve haploid bir gamet tarafından dllenirse,  kromozom takımına sahip olan zigot ortaya çıkar.
- Bazen de, yumurta iki sperm tarafından dllendiğinde triploid zigot oluşur.

Oto-poliploidi

- Çift sayıda kromozom içerdikleri için doğada oto-tetraploidlere ($4n$) rastlama olasılığı, oto-triploidlere nazaran teorik olarak daha fazladır.
- Eşeyli üremede triploidler genellikle tek kromozom sayılı, genetik olarak dengesiz gametler üretirken, tetraploidlerin ürettikleri gametlerde genetik denge bulunmaktadır.

Oto-poliploidi

- Poliploidi oluşumunda kromozomlar replike olur ancak atasal hücre bölünmez ve tekrar interfaza girerse kromozom sayısı ikiye katlanır.
- Mayotik hücrelere soğuk ya da sıcak şok uygulayarak ya da mitozdaki somatik hücrelere kolçisin verilerek böyle bir durum yaratılabilir.

Kolisin

- Kolisin sonbahar iğdeminden elde edilen bir alkaloittir ve iğ iplikçiklerinin oluşumunu engeller.
- Bu durumda, replike olan kromozomlar anafazda birbirinden ayrılıp kutuplara hareket edemez.
- Kolisin ortamdan uzaklaştırılırsa hücre tekrar interfaza girebilir.

Kolçisin

- Eşleşmiş kardeş kromatidler birbirinden ayrılır ve açılırsa, çekirdekte diploid kromozom sayısının iki katı bulunacaktır ($4n$).



ŞEKİL 8–10 Ototetraploid oluşumu sırasında, kolçisin kromozom sayısının ikiye katlanmasındaki potansiyel rolü. İki çift homolog kromozom örnek olarak gösterilmektedir. Her bir kromozom, interfazın erken safhasında DNA'sını replike etmesine rağmen, geç profaza kadar kromozomlar çiftli durumda görülmez. Anafaz basamağı normal cereyan etmezse, hücre tekrar interfaza girdiğinde kromozom sayısı iki katına çıkar.

Oto-poliploidi

- Genelde, oto-poliploidler diploid akrabalarına göre daha iridir.
- Böyle bir büyüme hücre sayısının daha fazla olmasından değil, hücre boyutunun daha büyük olmasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir.

Ekonomik Önemi Olan Triploid Bitkiler

- Bu bitkiler arasında; *Solanum* cinsine ait birkaç patates türü, elma, muz, çekirdeksiz karpuz ve kaplan zambağı (*Lilium tigrinum*) bulunmaktadır.
- Bu bitkiler aseksüel olarak üretilirler.

Allo-poliploidler

- Poliploidi birbirine çok yakın iki türün hibridizasyonu ile de ortaya çıkabilir.
- Bir türün AA kromozom takımlarına sahip haploid yumurtası, başka bir türün BB kromozom takımlarına sahip haploid spermi ile dllenirse, sonuçta AB hibridi ortaya çıkar.
- Hibrit bitki, canlı gametler oluşturamadığı için kısırdır.

Allo-poliploidi

- Bu durum, çoğunlukla A ve B kromozomlarının bazılarının ya da tümünün homolog olmadığı, dolayısıyla mayozda sinaps yapamadığı zaman ortaya çıkar.
- Sonuçta dengesiz genetik bir durum oluşur.
- Ancak, yeni oluşan AB genetik karışımı, doğal ya da indüklenmiş olarak kromozomlarını iki katına çıkarırsa, tüm A ve B kromozomlarının ikişer kopyası bulunacaktır ve bunlar mayozda eşleşebilecektir.

Allo-poliploidi

- Bu poliploid, iki ayrı türden dört eşdeğer haploid genom taşıdığı için allo-tetraploid olarak adlandırılır.
- Orijinal türlerinin her ikisinin de bulunduğu durumlarda allo-tetraploidiyi tanımlamak için amfi-diploid terimi de kullanılmaktadır.

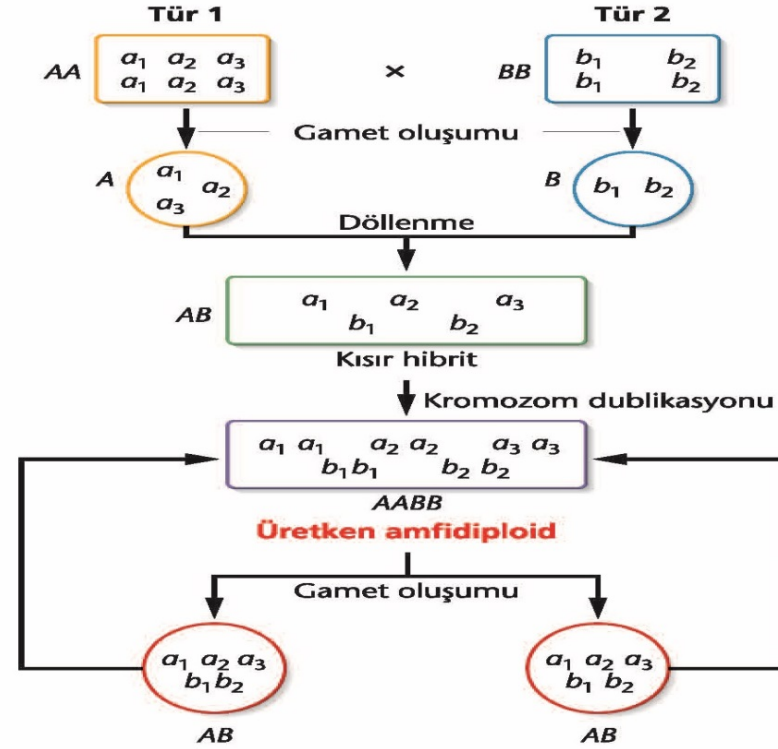
Allo-poliploidi

- Doğada amfi-diploid bitkilere sıkça rastlanır.
- Her bir özgül kromozomun iki homoloğu bulunduğu için, mayoz normal olarak cereyan eder ve döllenme ile bitki eşeyli olarak çoğalır.
- Birbiri ile yakın ilişkili türler arasında oluşan amfi-diploidlerde, A ve B kromozomları arasında şüphesiz bir miktar homoloji bulunacaktır.

Allo-poliploidi

- Bu durumda mayotik eşleşme daha komplekstir.
- Sinapsis sırasında, dengesiz gametlerin ortaya çıkmasına neden olan multivalentler oluşacaktır.
- Bu gibi durumlarda, amfi-diploidlerin anöplöid çeşitleri oluşabilir.

Allopoliploidi



ŞEKİL 8-11 Amfidiploidin kökeni ve gelişimi. Tür 1, genom A'yı içerir. Burada üç ayrı kromozom yer alır; a_1, a_2, a_3 . Tür 2, genom B'ye sahiptir. Genom B'de b_1 ve b_2 gibi iki farklı kromozom vardır. İki türün bireyleri arasındaki döllenmeden ve kromozom sayısının ikiye katlanmasından sonra, iki diploid genomun (AA BB) tümünü içeren, döl verebilen bir amfidiploid oluşur.

Hayvanlarda Allo-poliploidi

- Hayvanların çoğunda allo-poliploidi enderdir, çünkü çiftleşme davranışı türe özgüdür ve hibridizasyondaki ilk basamak oluşmaz.

Bitkilerde Allopoliploidi

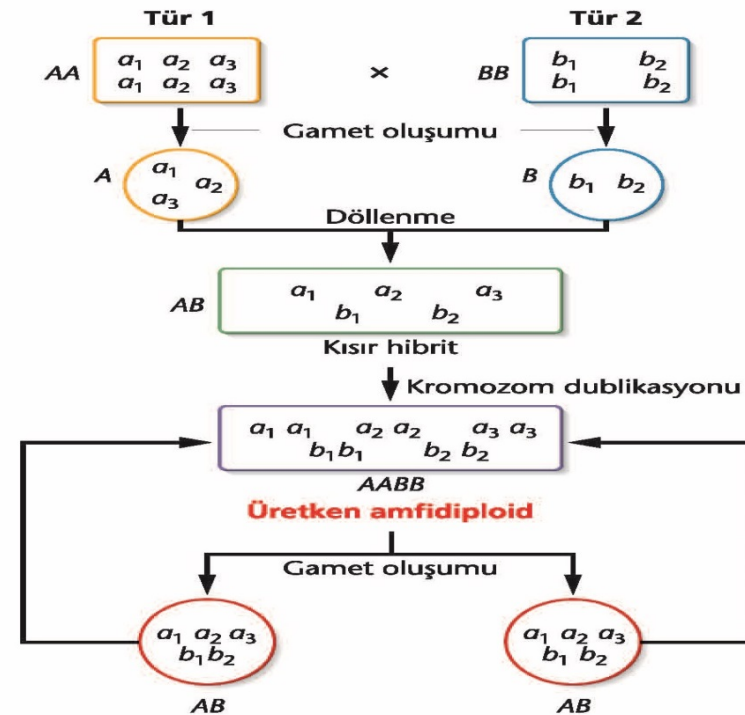


ŞEKİL 8–12 Kültüre edilmiş pamuk bitkisi *Gossypium*'un amfidiploid formunun kozası.

- Bitkilerde amfi-diploidiye klasik örnek olarak, kültüre edilmiş Amerikan pamuğu türü (*Gossypium*) verilebilir.
- Bunlarda, 13 büyük ve 13 daha küçük olmak üzere 26 çift kromozom bulunur.

Bitkilerde Allo-poliploidi

- Yandaki şekilde özetlenen yöntemi kullanan araştırmacılar, çeşitli hibritler elde etmeyi başarmışlardır.
- Tetraploid buğday, diploid çavdar ile çaprazlandığında ve F1 nesli kolçisin ile muamele edildiğinde hekzaploid çeşit elde edilmektedir ($6n=42$).
- Triticale* olarak adlandırılan bu hibrit, yeni bir cinsi temsil etmektedir.



ŞEKİL 8-11 Amfidiploidin kökeni ve gelişimi. Tür 1, genom A'yı içerir. Burada üç ayrı kromozom yer alır; a_1 , a_2 , a_3 . Tür 2, genom B'ye sahiptir. Genom B'de b_1 ve b_2 gibi iki farklı kromozom vardır. İki türün bireyleri arasındaki döllenen ve kromozom sayısının ikiye katlanmasından sonra, iki diploid genomun (AA BB) tümünü içeren, döle verebilen bir amfidiploid oluşur.

Ufak Bir Not

- Hibrit bitkiler hem buğdayın hem de çavdarın özelliklerini taşır.
- Örneğin bazı hibritler, buğdayın yüksek protein içeriği ile, çavdarın yüksek lizin amino asit içeriğine sahiptir.
- Buğdayda lizin miktarı azdır; dolayısıyla bu yönden besin değeri sınırlıdır.

Somatik Hücre Hibridizasyonu Amfi-diploid üretim

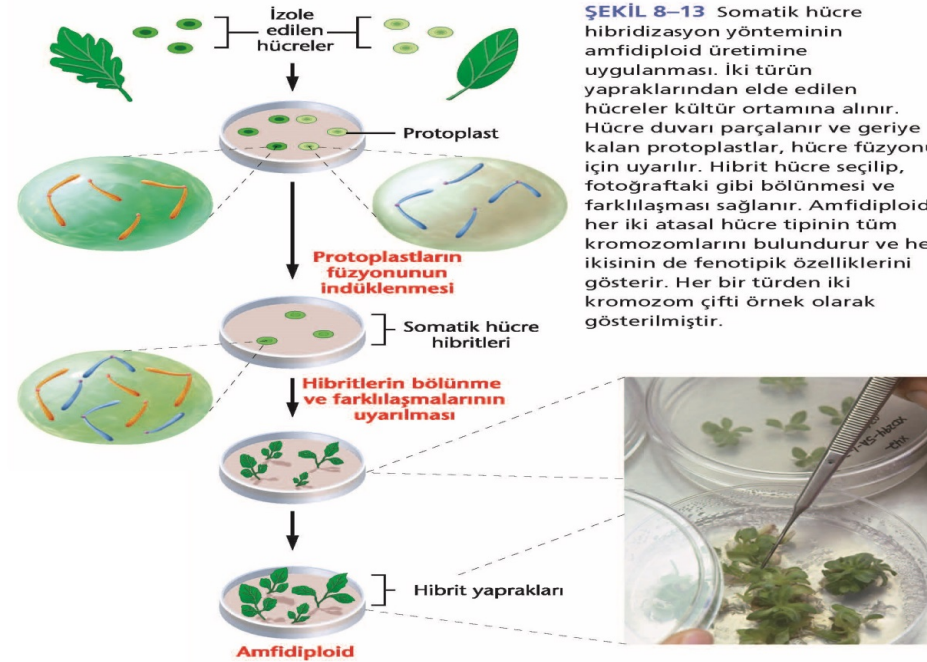
- Bu yöntem amfi-diploid bitkilerin elde edilmesinde kullanılmaktadır.
- Bitkilerin gelişmekte olan yapraklarından elde edilen hücreler, hücre duvarlarını parçalamak için işlemden geçirilir ve sonuçta protoplastlar elde edilir.
- Bu protoplastlar kültü ortamında başka protoplastlarla kaynaştırılarak somatik hücre hibritleri oluşturulur.

Somatik Hücre Hibridizasyonu Amfidiploid retim

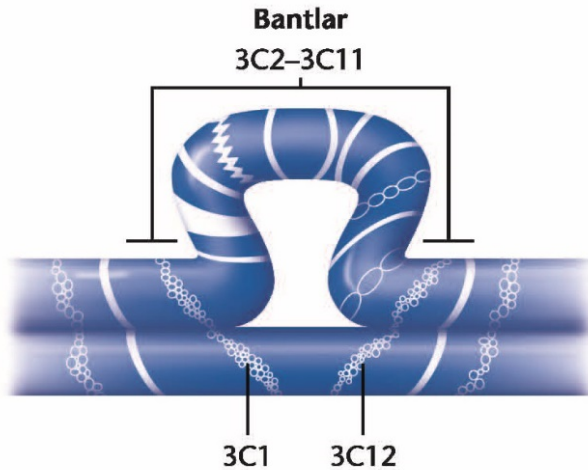
- ▣ Değişik bitki türlerine ait hücreler bu Şekilde kaynaştırıldığında, hibrit amfi-diploid hücreler üretilir.
- ▣ Protoplastların bölünmeleri ve yaprak geliştiren kök hücrelerine farklılaşmaları indklenebildiği için allopoliploidler laboratuvarda üretilir.
- ▣ Bazı durumlarda, protoplast kültürlerinden tüm bir bitki elde edilebilir.

Somatik Hücre Hibridizasyonu Amfidiploid Üretim

aploid Kromozom Takımının Bulunduğu Poliploidi, Bitkilerde Çok Sık Görülür 197



Politen Kromozomlar



ŞEKİL 8-16 *Drosophila melanogaster*'in tükürük bezi politen kromozomlarında oluşan eksiklik halkası. Sinek, delesyon için heterozigottur. Delesyon, Notch fenotipiyle bağlantılı bölgeye karşılık gelen ve 3C2'den 3C11'e kadar olan bantları içine alır.

- Politen kromozomlar, bir çok böceğin larval hücrelerinde bulunan oldukça büyük kromozomlardır.
- Bunlarda, her kromozomun her bir bölgesine özgü bant şablonu vardır.
- Yandaki şekilde görüldüğü gibi X kromozomu üzerinde 3C2 ile 3C11 bantları arasında bir eksiklik halkası bulunmuştur.

Politen Kromozomlar

- Homolog X kromozomlarından birinin bu bölgesinde bulunan eksiklik iki farklı etki yaratır.
 - Birincisi, Notch fenotipi oluşur.
 - İkincisi, mutant allellerin, diğer X kromozomu üzerinde yer alan normal gen bölgeleri delesyona uğratıldığından kısmi hemizigot bir durum oluşur ve böylece resesif white, facet ve split alleller ifade edilir.

Politen Kromozomlar

- Delesyona bağlı olarak resesif genlerin bu tip fenotipik ifadesi, yalancı dominansi (psödodominansi) olarak adlandırılır.

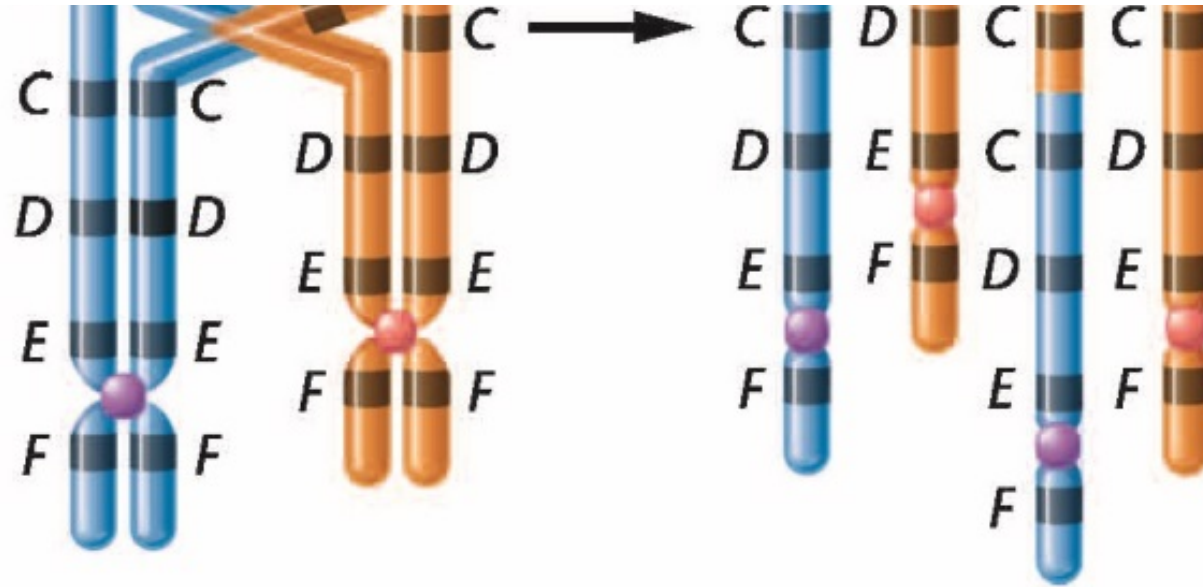
Notch Fenotipi

- Birbirlerinden bağımsız olarak ortaya çıkan birçok Notch fenotipi araştırılmıştır.
- Bütün Notch fenotiplerde ortak olan eksiklik bandı 3C7 olarak belirlenmiştir.
- Her vakada white'ın yalancı dominant olarak ifade edildiği ve hepsinde 3C2'nin olmadığı gözlenmiştir.
- Bu şekilde Notch lokusu ile white lokusunun sitolojik olarak ayırt edilmesini sağlayan bantlar belirlenmiştir.

Duplikasyon Genetik Materyalin Tekrarlanan Kısımıdır

- Genetik materyalin herhangi bir kısmı –bir lokus ya da kromozomun büyük bir parçası- genomda birden fazla sayıda bulunursa buna duplikasyon denir.
- Duplikasyonlar, mayozda sinaps yapan kromozomlar arasında dengesiz (eşit olmayan) krossing-over sonucu meydana gelebilir ya da mayozdan önce bir replikasyon hatası sonucu oluşabilir.

Duplikasyon Genetik Materyalin Tekrarlanan Kısımıdır



ŞEKİL 8–17 Kromozomlarda, eşit olmayan krossover sonucu oluşan, dublike ve eksik bölqelerin kökeni. Soldaki

Duplikasyon Genetik Materyalin Tekrarlanan Kısımıdır

- Duplikasyonların, 3 ilginç özelliği vardır.
 - Birincisi, duplikasyonlar genin birden fazla kopyasının bulunmasını sağlayabilir.
 - İkincisi, delesyonlarda olduğu gibi, duplikasyonlar sonucu fenotipik çeşitlilik oluşabilir.
 - Üçüncüsü, güvenilir bir teoriye göre, duplikasyonlar evrim sürecinde genetik çeşitliliğin önemli bir kaynağıdır.

Gen Fazlalığı ve Gen Sayısının oğaltılması (Amplifikasyonu): Ribozomal RNA Genleri

- Bütün hücreler için vazgeçilmez öneme sahip olan bazı gen ürünleri vardır.
- Örneğin, ribozomal RNA, protein sentezi için bol miktarda bulunmalıdır.
- Hücre metabolik olarak ne kadar aktif ise, ribozomun bir bileşeni olan ribozomal RNA'ya o kadar çok ihtiyaç vardır.

Gen Fazlalığı ve Gen Sayısının Çoğaltılması (Amplifikasyonu): Ribozomal RNA Genleri

- Organizmlar tipik olarak rRNA genlerinin birçok kopyasını bulundurur.
- Bu tür DNA'ya rDNA denir ve bu durum gen fazlalığı (redundancy) olarak adlandırılır.

Gen Fazlalığı ve Gen Sayısının Çoğaltılması (Amplifikasyonu): Ribozomal RNA Genleri

- *Drosophila*'da, gen sayısı azaldığında ve rRNA yeterince üretilmediğinde, sineklerde yaşayabilirliğin azalması, gelişim bozukluğu ve kısa kıl oluşumu söz konusudur.
- Bir amfibi olan *Xenopus laevis*'in nasıl çok sayıda ribozoma sahip olduğunu incelediğimizde, rRNA miktarını artırmanın bir yolunun da gen amplifikasyonu olduğunu görürüz.

NOR (Nucleolar organizer region)

- rRNA genleri kromozomda NOR olarak bilinen bölgeye yerleşmiştir.
- NOR, ribozom sentezi için işlem merkezi olan çekirdekçik ile yakın ilişkilidir.
- Moleküler hibridizasyon analizleri, *Xenopus*'daki her NOR'un, rRNA kodlayan 400 gen kopyası içerdiğini göstermiştir.

NOR (Nucleolar organizer region)

- Bu amfibinin yumurta hücresinde, döllenmeden sonra gelişimin sağlanması için çok miktarda ribozoma gereksinim vardır.
- Bu amaç için 400 gen bile yeterli görülmemektedir.
- rRNA genlerinin sayısını daha da artırmak için, rDNA seçici olarak replikasyona uğrar ve genin yeni kopyaları elde edilir.

NOR (Nucleolar organizer region)

- Her yeni gen kopyası bir NOR'a eşdeğerdir ve dolayısı ile yumurta hücresinde her NOR'un etrafında küçük çekirdekçikler oluşur.
- Bir yumurtanın olgunlaşması esnasında her bir genin kopyasının yalnız 20 kez transkripsiyonu yapılırsa:
- Teorik olarak, bir milyonun üzerinde ribozom sentezine yetecek oranda rRNA kopyası elde edilir.

Drosophila'da ubuk (Bar) Gz Mutasyonu

- Normal oval göz şekli yerine, bar-gözlü sineklerin dar ve uzun gözleri vardır.
- Bu fenotip, X'e bağlı dominant bir mutasyon olarak kalıtılıyormuş gibi görülür.
- Hem heterozigot dişiler hem de hemizigot erkekler bu özelliği gösterirler.

Drosophila'da ubuk (Bar) Gz Mutasyonu

- Ancak homozigot dişilerde bu fenotip daha belirgin biçimde ortaya çıktığından kalıtım şekli tam bir semidominans (yarı baskınlık) durum gösterir.
- Bir genin genomda aldığı 'yeni pozisyona' göre ifadesindeki değişiklik pozisyon etkisi olarak tanımlanır.

Ufak Bir Not

- *Drosophila*'da bar-göz mutasyonu, bir genin nükleotid dizisindeki değişiklikten değil de duplikasyona uğramış bir gen bölgesinden kaynaklanır.

Gen Duplikasyonunun Evrimdeki Rolü

- 1970'de, Susumo Ohno, Gen Duplikasyonu Yoluyla Evrim isimli çalışmasını yayınlamıştır.
- Ohno'ya göre genomda tek kopya olan ve ürünleri hücre için vazgeçilmez özellikte olan genler evrim sürecinde bireylerin yaşamlarını sürdürebilmeleri için son derece önemlidir.

Gen Duplikasyonunun Evrimdeki Rolü

- Çok önemli bir gen, üreme hücresinde duplike olursa, bu fazladan kopyadaki mutasyonal değişiklikler nesiller boyunca tolere edilebilir.
- Uzun evrim süreci içerisinde duplike olan gen, hücrede başka bir işlev gören gen ürünü oluşturacak kadar yeterli değişikliğe uğrayabilir.

Gen Duplikasyonunun Evrimdeki Rolü

- Bu özel genetik bilgiye sahip yeni işlev, organizmaya çevreye daha iyi 'uyum' özelliği kazandıracak bir avantaj sağlayabilir.
- DNA dizileri önemli oranda birbirine benzeyen, ancak ürünleri farklı olan genlerin bulunması Ohno'nun teorisini desteklemektedir.

Gen Duplikasyonunun Evrimdeki Rolü

- Örneğin, omurgalılarıdaki sindirim enzimlerinden olan tripsin ve kimotripsin ile solunum proteinleri olan miyoglobin ve hemoglobin bu tanımlamaya uymaktadır.
- Diğer bir destek de gen ailelerinden gelmektedir.
- Gen aileleri, ürünleri aynı genel işlevi gören, bölgesel gen gruplarıdır.

Gen Duplikasyonunun Evrimdeki Rolü

- Gen ailesi içinde yer alan genler arasındaki DNA dizi benzerliği, bunların ortak atasal genden geldikleri sonucunu çıkaracak kadar yüksektir.
- Hemoglobinin yapısındaki çeşitli globin zincirleri gen ailesine en iyi örnektir.

Gen Duplikasyonunun Evrimdeki Rolü

- Gen ifadesi açısından bakıldığında, genlerin yalnız bir bölümünün duplikasyonu yerine bütün genlerin orantılı olarak duplikasyonu daha iyi tolere edilebilir.

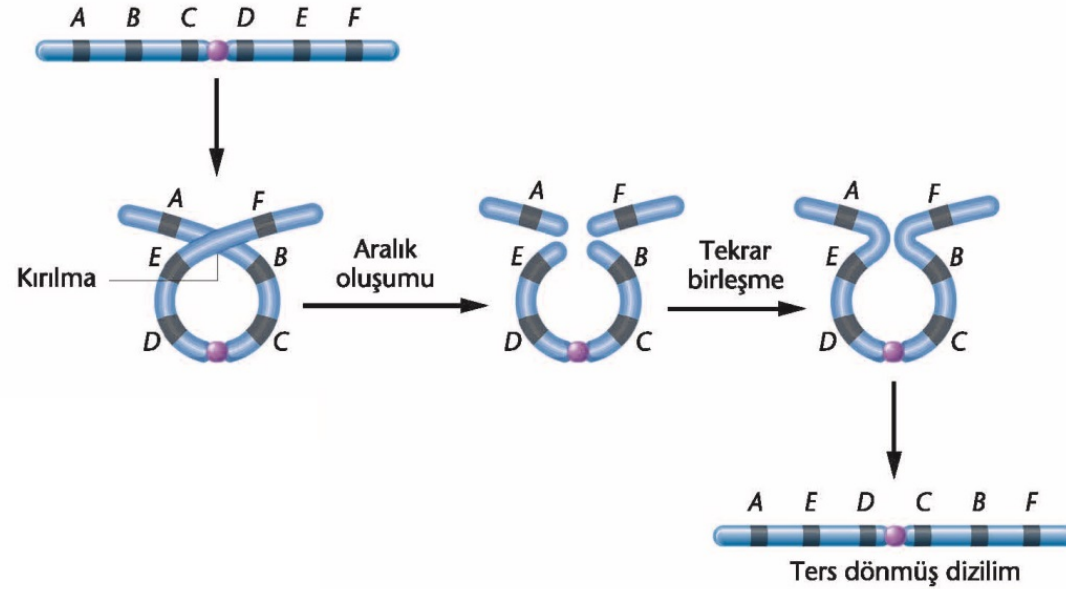
İnversiyonlar Doğrusal Gen Dizilimini Yeniden Düzenler

- İnversiyon (ters çevirilme), kromozomda bir parçanın 180° dönüş yapmasıyla oluşan diğeri bir tip kromozomal bozukluktur.
- İnversiyonda genetik bilgi kaybı yoktur, sadece doğrusal gen sırası yeniden düzenlenmiştir.

İnversiyonlar Doğrusal Gen Dizilimini Yeniden Düzenler

8.9 İncersiyonlar Doğrusal Gen Dizilimini Yeniden Düzenler 203

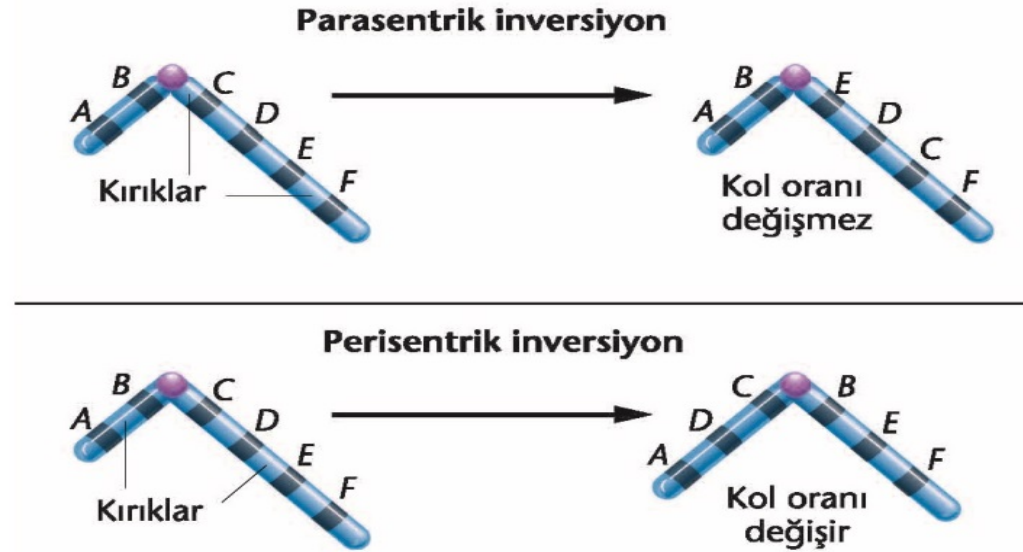
ŞEKİL 8-19 Bir perisentrik incersiyonun olası kökeni.



İnversiyonlar Doğrusal Gen Dizilimini Yeniden Düzenler

- Ters çevrilen parça kısa ya da uzun olabilir, sentromeri içerebilir ya da içermeyebilir.
- Ters çevrilen parça sentromeri içine almışsa, inversiyon perisentrik olarak adlandırılır.
- Sentromer yeni düzenlenen kromozom parçasının içerisinde değilse, bu tip inversiyona parasentrik denir.

İnversiyonlar Doğrusal Gen Dizilimini Yeniden Düzenler



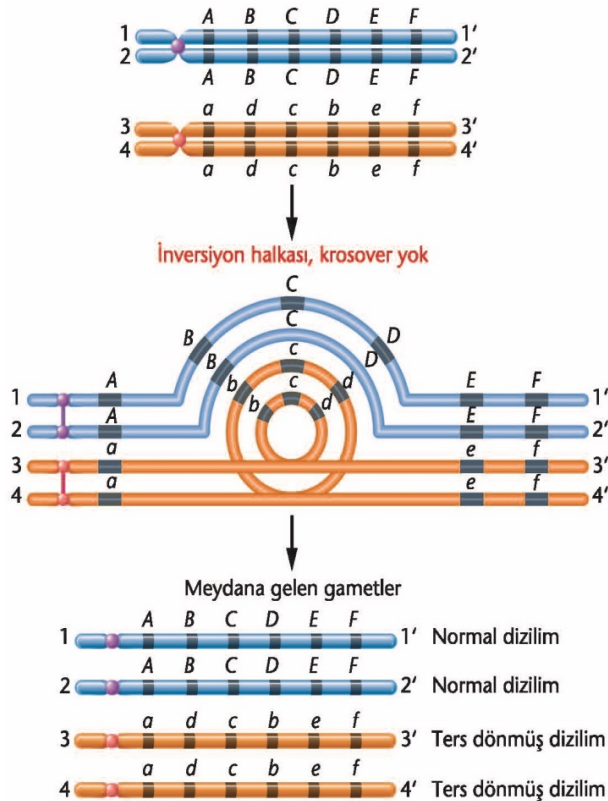
ŞEKİL 8–20 Parasentrik ve perisentrik inversiyondan önce ve sonra submetasentrik kromozomun kol oranlarının karşılaştırılması. Sadece perisentrik inversiyon orijinal oranı değiştirmektedir.

İnversiyonlar Doğrusal Gen Dizilimini Yeniden Düzenler

- Parasentrik inversiyonda, gen dizisi ters çevrildiği halde sentromerden uzanan kolların boy oranı değişmez.
- Bazı perisentrik inversiyonlarda, bunun tersine, kromozom kollarının uzunluklarının birbirine oranı inversiyondan sonra değişir.
- İnversiyonları heterozigot olarak taşıyan organizmalar bozuk gametler üretebilir ve bunların sonraki nesil üzerinde büyük etkileri olabilir.

Gamet Oluşumu Esnasındaki İnversiyonun Sonuçları

Parasentrik inversiyon heterozigotu

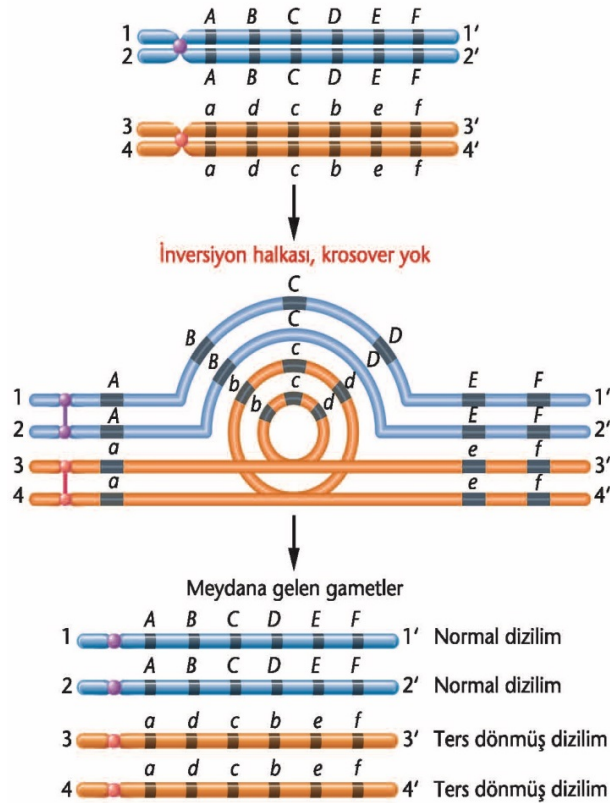


ŞEKİL 8-21 Parasentrik inversiyon heterozigotunun inversiyon halkası yoluyla yaptığı sinapsisin gösterilişi.

- Homolog kromozom çiftlerinden birisi ters çevrilmiş bir parça taşıyorsa, mayozda normal doğrusal sinapsis oluşturabilmek mümkün değildir.
- Ters çevrilmiş bir parça taşıyan kromozoma ve bir de onun normal homologuna sahip organizmalara inversiyon heterozigotları denir.

Gamet Oluşumu Esnasındaki İnversiyonun Sonuçları

Parasentrik inversiyon heterozigotu

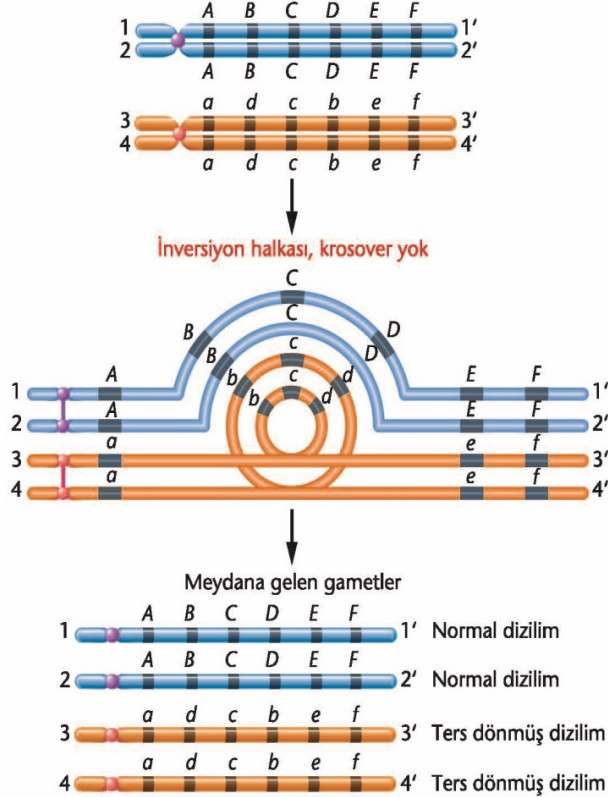


ŞEKİL 8-21 Parasentrik inversiyon heterozigotunun inversiyon halkası yoluyla yaptığı sinapsisin gösterilişi.

- Mayozda böyle kromozomlar arasındaki eşleşme ancak inversiyon halkası oluştuğu taktirde mümkündür.
- İnversiyon halkası oluşmazsa, homologlar inversiyon bölgesi dışında kalan her yerde sinapsis yapar ve buralarda ayrılmış görünürler.

Gamet Oluşumu Esnasındaki İnversiyonun Sonuçları

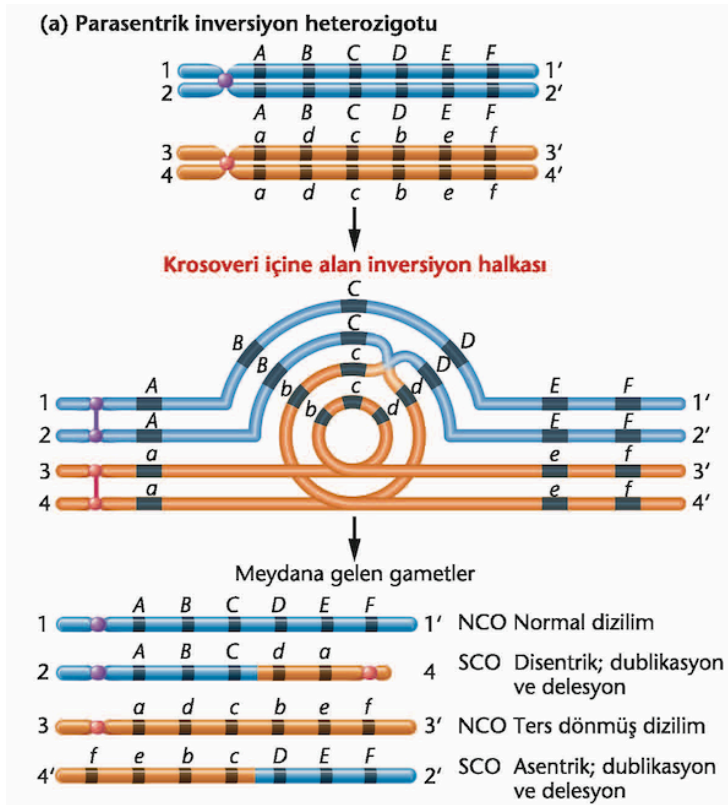
Parasentrik inversiyon heterozigotu



ŞEKİL 8-21 Parasentrik inversiyon heterozigotunun inversiyon halkası yoluyla yaptığı sinapsisin gösterilişi.

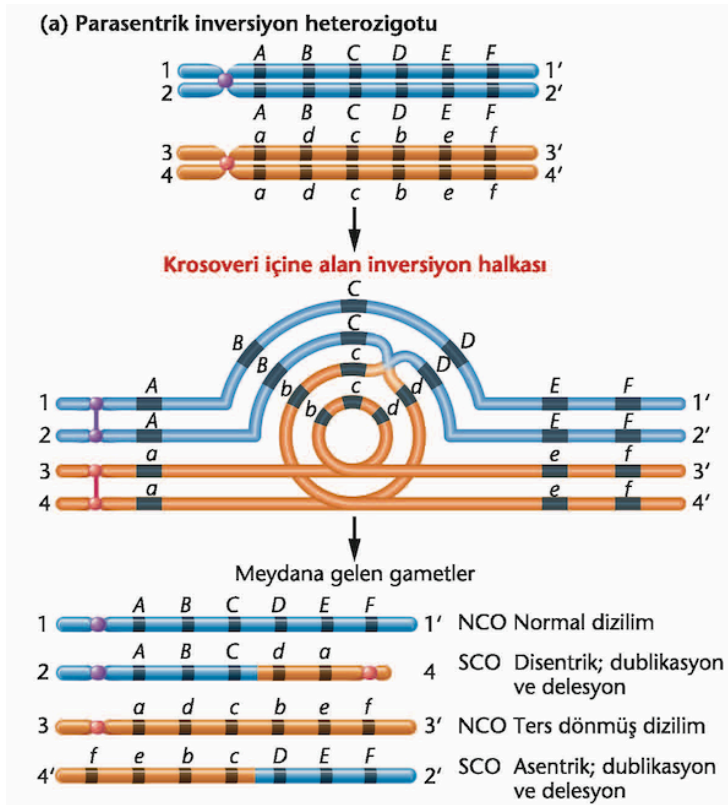
- Eğer krossing-over inversiyon heterozigotunun ters çevrilmiş bölgesinin içinde oluşmazsa homologlar birbirinden ayrılırlar.
- Ancak krossing-over inversiyon halkası içinde olursa, anormal kromatidler oluşur.

Gamet Oluşumu Esnasındaki İnversiyonun Sonuçları



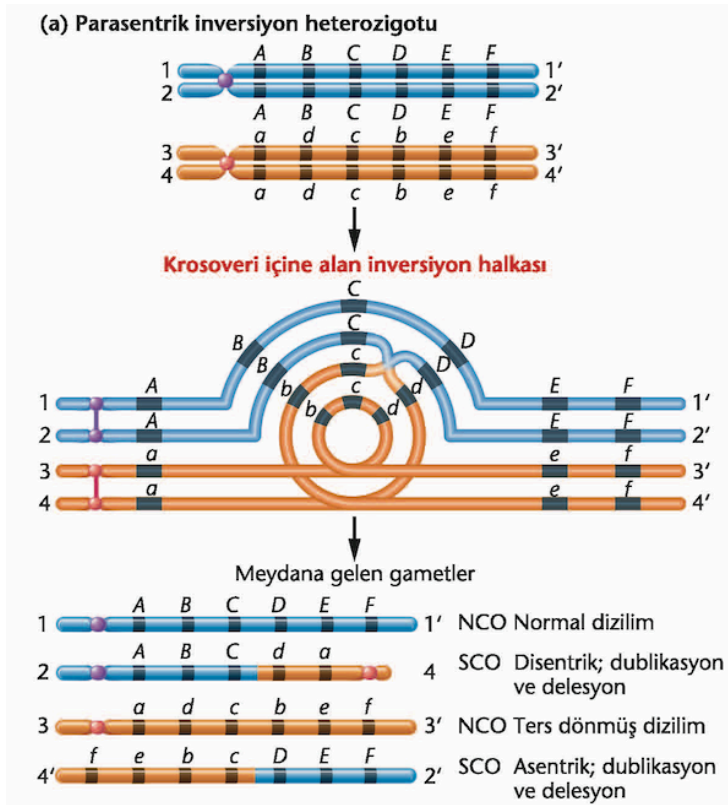
- Şekilde görüldüğü gibi, rekombinant kromatitlerden biri disentrik (iki sentromerli), diğeri ise asentriktir (sentromeri yok).
- Her ikisinde de delesyon ve duplikasyon taşıyan kromozom bölgeleri bulunmaktadır.

Gamet Oluşumu Esnasındaki İnversiyonun Sonuçları



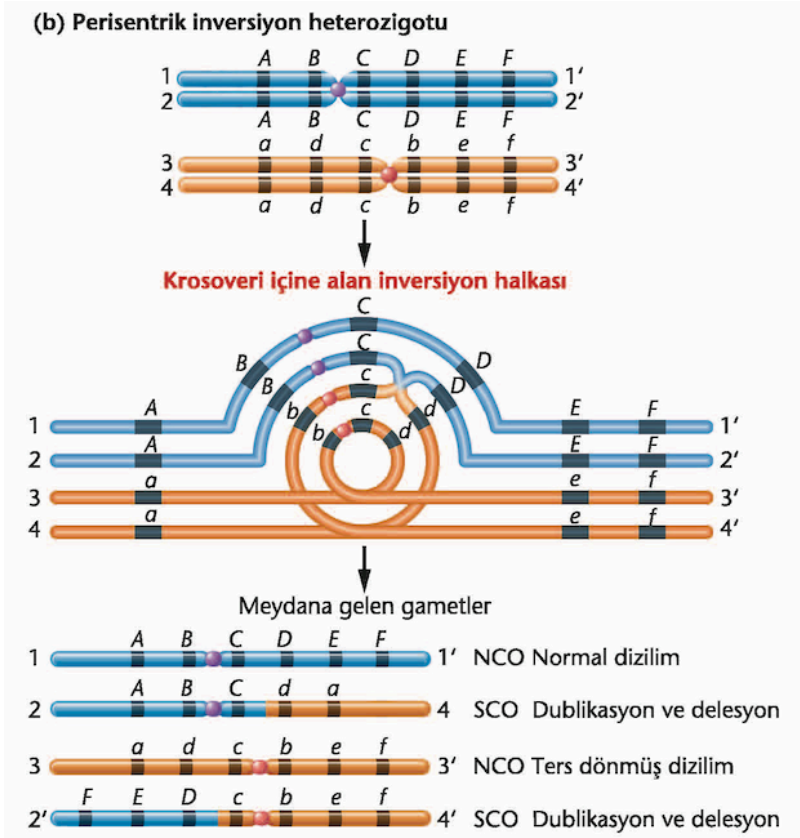
- Anafazda asentrik kromatit, kutuplardan birine ya da diğerine rastgele hareket eder ya da kaybolur.
- Disentrik kromatit ise iki yönden çekilir.
- Bu kutupsal hareket, sitolojik olarak saptanabilen bir disentrik köprü oluşturur.

Gamet Oluşumu Esnasındaki İnversiyonun Sonuçları



- Disentrik kromatit çoğu zaman bir noktadan kırılır.
- Böylece indirgeme bölünmelerinde kromatitin bir kısmı bir gamete diğer bir kısmı diğer gamete gider.
- Bu yüzden kırık kromatit taşıyan gametlerde bozuk ve yetersiz genetik madde bulunmaktadır.

Gamet Oluşumu Esnasındaki İnversiyonun Sonuçları



- Perisentrik inversiyon taşıyan kromatitle inversiyon taşımayan normal homologue arasındaki crossing-over sonucunda da benzer biçimde kromozomal bir dengesizlik ortaya çıkar.
- Doğrudan crossing-over'e katılan rekombinant kromatitlerde duplikasyonlar ve delesyonlar bulunur, ancak asentrik ve disentrik kromatitler oluşmaz.

Gamet Oluşumu Esnasındaki İnversonun Bitkilerdeki Sonuçları

- Bitkilerde, bu tür bozuk kromatitleri olan gametler genellikle normal gelişim gösteremez.
- Bu durumda, polen ve yumurta atımı söz konusudur.
- Dolayısı ile öldürücü durum döllenmeden önce başlar ve cansız tohumlar elde edilir.

Gamet Oluşumu Esnasındaki İnversonun Hayvanlardaki Sonuçları

- Hayvanlarda gametler mayozdaki hatadan önce geliştiği için, kromozom hatasına rağmen döllenme olasılığı daha yüksektir.
- Ancak yine de sonuç, döllenme sonrası cansız embriyoların oluşumudur.
- Her iki durumda da yaşayabilirlik azalmaktadır.

Gamet Oluşumu Esnasındaki İnversonun Sonuçları

- Eğer crossing-over daima parasentrik ya da perisentrik inversonlarda oluyorsa, gametlerin %50'si etkisiz olacaktır.
- Dolayısıyla canlı zigot oluşumu önemli miktarda azalacaktır.
- Dahası, canlı gametlerin yarısı inversona uğramış kromozom taşıyacaktır ve inverson tür içinde devam edecektir.

İnversiyonların Pozisyon Etkisi

- Genin yer değiştirmesi sonucu ifadesi değişiyorsa, fenotipte de değişiklik olabilir.
- Böyle bir değişikliğe pozisyon etkisi denir.
- *Drosophila*'da X kromozomunda inversiyon taşıyan dişilerin gözleri benekli ve alacalı olup, kırmızı ve beyaz lekeler bulunur.

İnversiyonların Pozisyon Etkisi

- Yabanıl tip allelinin (w^+) sentromerin yanına taşınmasının yabanıl tip gen ifadesini engellediği görölmektedir.
- Sonuçta, w allelinin üzerindeki dominant özelliği tamamen kaybolmuştur.

İnversiyonların Evrimsel Yararları

- İ inversiyon heterozigotlarında, krossover ürünlerinin oluşumu engellendiği için, canlı gametlerde allellerin belirli bir kombinasyonu korunmuş olur.
- İlgili genlerin allelleri, organizmanın hayatta kalması için bir avantaj sağlıyorsa, inversiyon evrimsel açıdan türlerin devamı için yararlıdır.

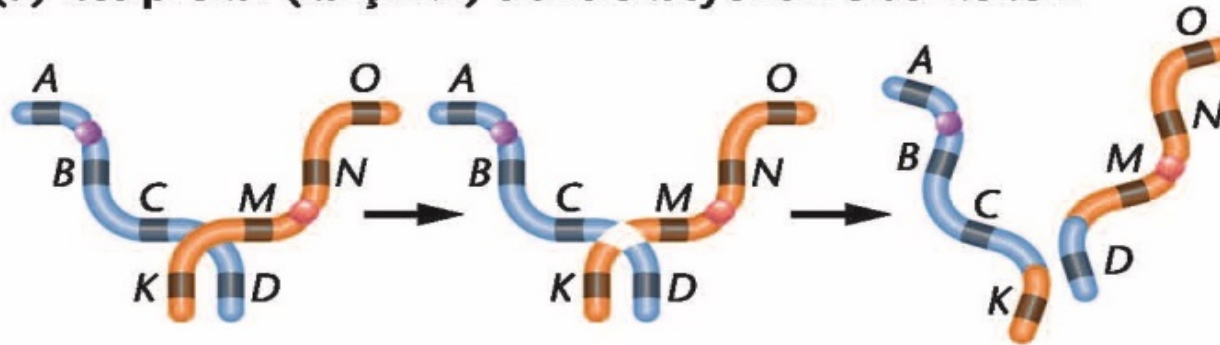
İnversiyonların Evrimsel Yararları

- Bazı inversiyonların özel çevre koşullarında yaşam yeteneğini artırmasının karakteristik olduğu görülmektedir.
- Theodosius Dobzhansky, *Drosophila pseudoobscura*'nın 3. kromozomundaki farklı inversiyonların nesiller boyu korunduğunu ve bu türün uyum yeteneğini artırdığını göstermiştir.

Translokasyonlar Kromozom Parçalarının Genomda Yer Değiştirmesine Yol Açar

- Translokasyon, bir kromozom parçasının genomda yeni bir bölgeye taşınmasıdır.
- Resiprokal (karşılıklı) translokasyonda homolog olmayan iki kromozomun parçaları karşılıklı olarak değiştirilir.

(a) Resiprokal (karşılıklı) translokasyonun olası kökeni



Translokasyonlar Kromozom Parçalarının Genomda Yer Değiştirmesine Yol Açar

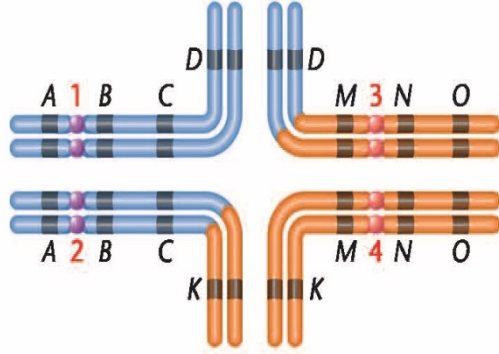
- Resiprokal translokasyonlarda da inversiyonlarda olduğu gibi genetik bilgi kaybedilmez ya da kazanılmaz.
- Buna karşın, genetik materyal sadece yeniden düzenlenir.
- Dolayısıyla translokasyon, onu taşıyan bireylerin yaşayabilirliğini doğrudan etkilemez.

Translokasyonlar Kromozom Parçalarının Genomda Yer Değiştirmesine Yol Açar

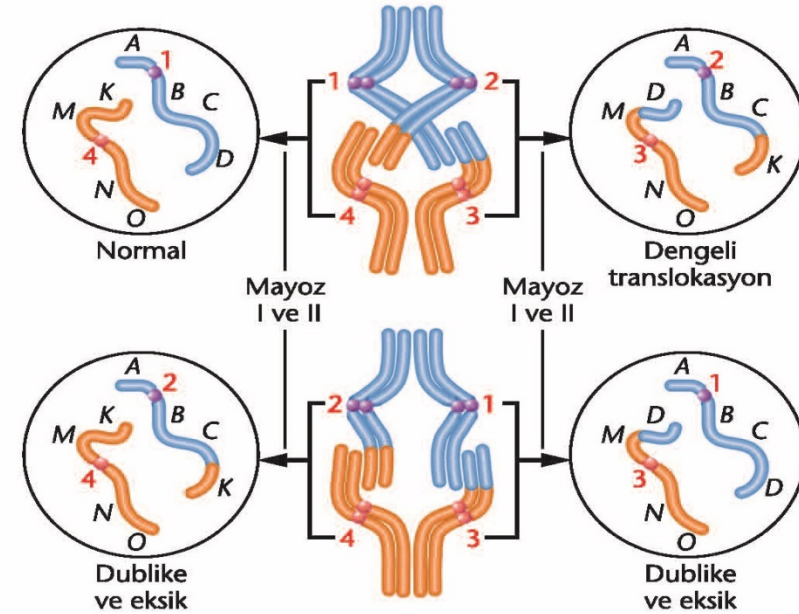
- Bazı genler diğer genlere göre yeni bir sıralamada dizilebilir.
- Bu değiş tokuş, deneysel olarak saptanabilen yeni bir genetik bağlantı ilişkisi (linkaj) meydana getirebilir.
- Resiprokal translokasyonu heterozigot olarak taşıyan homolog kromozomlar mayozda uygunsuz (unorthodox) sinapsis yapısı oluştururlar ve bu eşleşme sonucu haç benzeri bir konfigürasyon ortaya çıkar.

Translokasyonlar Kromozom Parçalarının Genomda Yer Değiştirmesine Yol Açar

(b) Translokasyon heterozigotunun sinapsisi



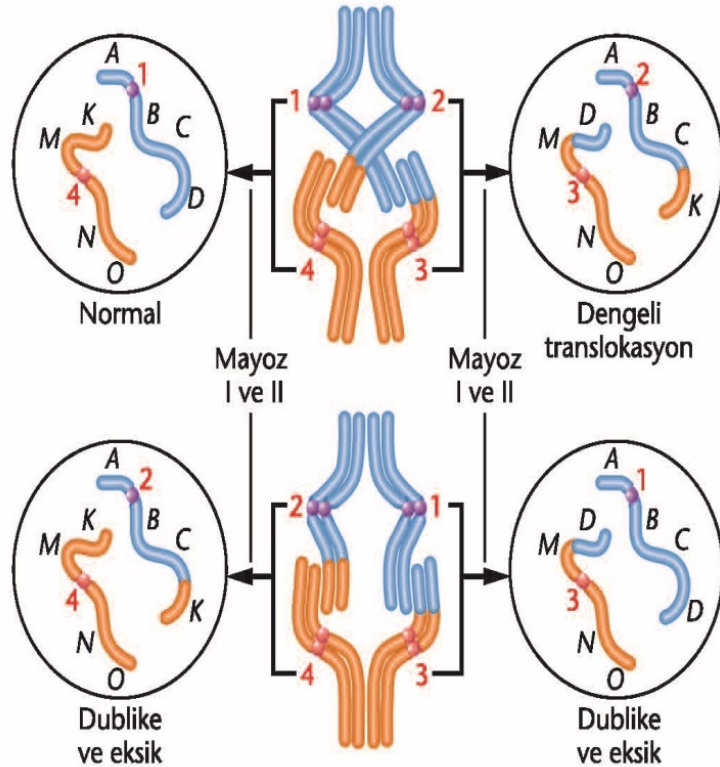
(c) Gamet oluşumunu sağlayan iki olası segregasyon profili



ŞEKİL 8-23 (a) Karşılıklı (resiprokal) translokasyonun olası kökeni; (b) translokasyon için heterozigot bir bireyin mayozda oluşan sinaptik konfigürasyonu; (c) biri normal ve dengeli gamet oluşturan (**ardışık segregasyon** olarak adlandırılır), diğeri duplikasyonlar ve eksiklikler içeren gamet oluşturan (**bitişik segregasyon**) iki olası segregasyon profili.

Translokasyonlar Kromozom Parçalarının Genomda Yer Değiştirmesine Yol Açar

(c) Gamet oluşumunu sağlayan iki olası segregasyon profili



- Mayozdaki bu olağan dışı dizilim, inversiyonlarda olduğu gibi genetik olarak dengesiz gametlerin oluşumuna yol açar.
- 1,4 kombinasyonunda translokasyonda yer almayan kromozomlar bulunur.
- 2,3 kombinasyonu ise translokasyona uğramış kromozomları içerir, ancak bu kombinasyonda tüm genetik bilgi dengeli bir biçimde yer almaktadır.

Translokasyonlar Kromozom Parçalarının Genomda Yer Değiştirmesine Yol Açar

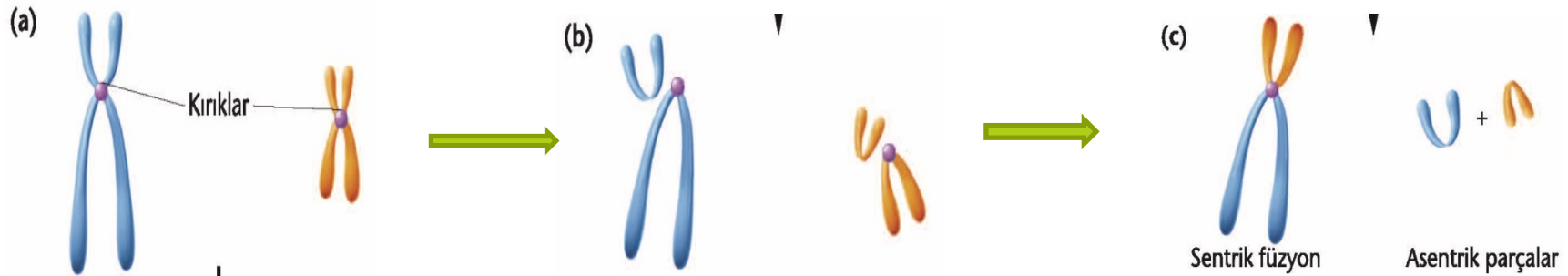
- Resiprokal translokasyonu heterozigot olarak yaşayan bireylere ait yavruların %50 gibi bir bölümü hayatta kalabilir.
- Yarı kısırlık olarak adlandırılan bu durum, organizmaların üreme uyumu üzerinde etkili olup evrimsel bir role sahiptir.
- Dahası, bu tür bir dengesizlik durumu insanlarda kısmi monozomi ve trizomiler oluşturarak çeşitli doğum hatalarına neden olmaktadır.

İnsanda Translokasyonlar: Ailesel Down Sendromu

- 1959'dan beri yürütölen araştırmalar sonucunda, insanlardan çeşitli translokasyonlar saptanmıştır.
- Yaygın tiplerden biri olan Robertsonian translokasyonu ya da sentrik füzyon'da, homolog olmayan iki akrosentrik kromozomun kısa kollarının en ucunda kırıklar oluşmaktadır.

İnsanda Translokasyonlar: Ailesel Down Sendromu

- Küçük asentrik parçacıklar kaybolurken, büyük kromozomal segmentler sentromerik bölgelerinden kaynaşarak, daha büyük yeni submetasentrik ya da metasentrik kromozom oluşturular.



İnsanda Translokasyonlar: Ailesel Down Sendromu

- Down sendromuna trizomi 21'in neden olduğunu belirtmiştik.
- Trizomi 21, ebeveynlerden birinde, mayoz esnasında oluşan 'ayrılmama' olayından kaynaklanmaktadır.
- Böyle durumlarda aynı ebeveynlerin ikinci bir Down sendromlu çocuğa sahip olma riski çok düşüktür.

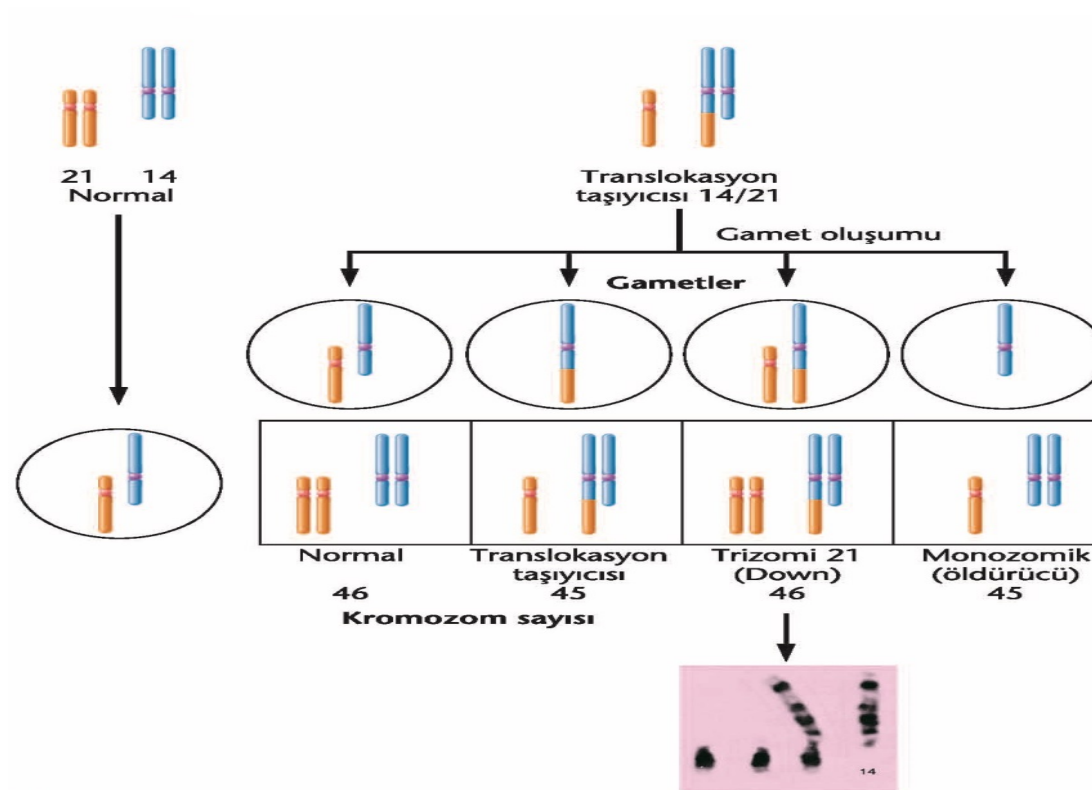
İnsanda Translokasyonlar: Ailesel Down Sendromu

- Ancak Down'lu çocuk sahibi olan ailelerin bir kısmında sendrom birkaç nesil yüksek sıklıkta görülür.
- Bu nadir vakalardaki ebeveynlerin ve sonraki kuşakların sitogenetik analizleri ailesel Down sendromunun nedenine açıklık getirmektedir.

14/21 D/G Translokasyonu

- Yapılan sitogenetik analizler, ebeveynlerden birinde 14/21 D/G translokasyonun olduğunu ortaya koymaktadır.
- Ebeveynlerden birinde G-grubu kromozom 21'in büyük bir bölümü translokasyonla D-grubu kromozom 14'ün bir ucuna taşınmaktadır.
- 45 kromozoma sahip olmasına rağmen bu birey fenotipik olarak normaldir.

14/21 D/G Translokasyonu



ŞEKİL 8–25 Ailesel Down sendromunda kromozomların rolü gösterilmektedir. Fotoğrafta, translokasyonu taşıyan ebeveynin, trizomi 21 gösteren çocuğunun ilgili kromozomu görülmektedir.

Ailesel Down Sendromu

- Mayozda, bireyin gametlerinin dörtte birinde kromozom 21'in iki kopyası bulunmaktadır.
- Böyle bir gamet standart haploid bir gametle dllenirse, oluşan zigot 46 kromozoma sahiptir, ancak kromozom 21'in u kopyası bulunmaktadır.

Ailesel Down Sendromu

- Translokasyon sırasında hem kromozom 14'ten hem de 21'den ufak bir bölge kaybedilmiştir. Bunun nedeni, her iki kromozomun uçlarının birleşmeden önce kırılmış olmasıdır.
- Kırılan uçlar rRNA genlerinin birçok kopyasının bulunduğu kromozom bölgesidir.
- rRNA genlerinin %20'si eksik olmasına rağmen, taşıyıcı birey hastalıktan etkilenmemektedir.

İnsanlarda Kırılgan (fragile) Bölgeler Kromozom Kırıklarına Karşı Hassastır

- Bazı bireylerden elde edilen hücrelerde kromozomlardan birisinin belirli bir kısmı boyanamamış ve orada bir **boşluk görüntüsü** belirmiştir.
- Bu tip morfolojinin görüldüğü başka kişilerden elde edilen bazı hücrelerde ise boşluklar kromozom takımının başka yerlerinde görülmektedir.

İnsanlarda Kırılgan (fragile) Bölgeler Kromozom Kırıklarına Karşı Hassastır

- Bu bölgelere sonraları kırılgan bölgeler adı verilmiştir, çünkü folik asit gibi bazı kimyasallar kültür ortamında bulunmadığı zaman kromozomlar bu bölgelerden kolayca kırılabilir.
- Kırılgan bölgelerden birinin, bir tip zihinsel bozuklukla güçlü bağlantısı sonradan ortaya çıkarılana kadar, bu bölgeler önceleri tuhaf olarak algılanmıştır.

İnsanlarda Kırılgan (fragile) Bölgeler Kromozom Kırıklarına Karşı Hassastır

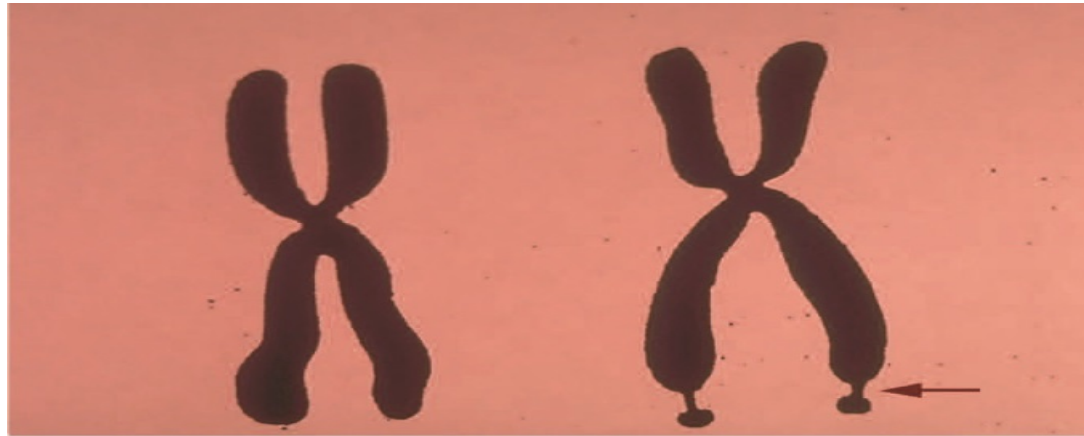
- Bu bölgeler kromozom üzerinde kırılmaya yatkın noktaları gösterdiği için, kromatinin sıkı sarılmadığı ya da yoğun olmadığı kısımları işaret edebilirler.
- Kırılgan bölge ile değişik fenotipler arasındaki açık ilişki zihinsel gerilik ve kanser dahil çeşitli hastalıklarda da gösterilmiştir.

Kırılğan X Sendromu (Martin-Bell Sendromu)

- X kromozomunda folat-hassas bölge taşıyan bireylerde kırılğan X sendromu (Martin-Bell Sendromu) görülür.
- Bu sendrom kalıtsal zihinsel geriliğın en sık rastlanan şeklidir.
- Dominant bir özellik olduğundan sadece tek bir kırılğan X kromozomu taşıyan dişilerde zihinsel gerilik görülür.

Kırılğan X Sendromu (Martin-Bell Sendromu)

- Neyse ki bu özellik tam olarak ifade edilmez ve genetik bozukluğu taşıyan birçok kişi hastalıktan etkilenmez.



ŞEKİL 8–26 Soldaki normal insan X kromozomu, sağdaki kırılğan X kromozomu ile karşılaştırmalı olarak gösterilmektedir. Kromozomun alt kısmına yakın “boşluk” (gap) bölgesi kırılğan X sendromu ile bağlantılıdır.

Kırılğan X Sendromu (Martin-Bell Sendromu)

- Zihinsel geriliğın yanı sıra, etkilenen bireyler dikkat eksikliği ve otizm benzeri davranış gösterir.
- Ayrıca bu bireyler karakteristik uzun ve dar yüze, çıkık çeneye, büyük kulaklara sahiptir.
- Kırılğan bölgede bulunan bir gen olan FMR-1, genin uzamasına yol açan üç nükleotidli tekrar dizileri içermektedir ve bu tip benzer genlerin sayısı gittikçe artmaktadır.

Kırılğan X Sendromu (Martin-Bell Sendromu)

- Bu durum üçlü nükleotid tekrarı olarak adlandırılır.
- FMR-1 'de tekrarlanan trinükleotid CGG' dir.
- Tekrar sayısı ile kırılğan X sendromunun ifadesi doğrudan ilişkilidir.
- Normal kişilerde tekrar sayısı 6-54 arası iken, taşıyıcılarda 55-230' dur. Sendromun ifade edilmesi için gerekli olan tekrar sayısı 230'un üstündedir.

Kırılğan X Sendromu (Martin-Bell Sendromu)

- Tekrar sayısı bu düzeye çıktığında, genin CGG tekrar bölgesindeki ve civarındaki bazlar metillenerek geni kimyasal değişikliğe uğratar ve sonuçta gen inaktive olur.
- Genin normal ürünü (FMRP- kırılğan X zihinsel gerilik proteini) beyinde ifade edildiği bilinen bir RNA-bağlanma proteinidir.

Kırılğan X Sendromu (Martin-Bell Sendromu)

- Bu protein, gelişmekte olan beyin hücrelerinde önemlidir.
- Proteinin dendritik hücrelerdeki yokluğunun, beyin gelişimi sırasında diğer kritik proteinlerin translasyonunu engellediğine inanılmaktadır.
- Sonuçta, öğrenme ve hafıza ile ilgili sinapik aktivite bozulmaktadır.

Kırılğan X Sendromu (Martin-Bell Sendromu)

- İnsan FRM1 geninin *Drosophila*'daki homologu (dfrx) tanımlanmıştır ve deneysel araştırmalar için model olarak kullanılmaktadır.
- Bu araştırmaların sonucu, normal genin sinapsis oluşumunda rol aldığını ve anormal sinaptik işlevin drfx'in kaybıyla birlikte ortaya çıktığını göstermektedir.
- İnsanda, hastalığın nörolojik özellikleri, genin ifade edilmemesi ile ilişkilendirilmiştir.

Kırılgan X Sendromu (Martin-Bell Sendromu)

- Genetik açıdan kırılılgan X sendromunun en ilginç yönü, CGG tekrar sayısının kararsızlığıdır.
- 55-230 tekrar dizisi taşıyan bireyler bir sonraki kuşağa tekrar sayısını artırarak aktarabilirler.
- Dolayısıyla, sonraki nesillerde de tekrar sayısı artmaya devam eder.
- Bu duruma genetik antisipasyon (beklenti) denir.

Kırılğan X Sendromu (Martin-Bell Sendromu)

- Üçlü nükleotit tekrar sayısı 200'ü aşınca, hastalığın seyri gittikçe **ağırlaşır**.
- Bu konudaki en önemli gözlem, hastalığın taşıyıcı durumdan hasta durumuna geçişinde, genin babadan değil anneden aktarıldığıdır.
- Erkek çocukların hastalığa neden olan yüksek tekrar sayısını kız çocuklarına göre daha yüksek oranda aldıkları belirlenmiştir.

TEŐEKKÜRLER

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

NURHİLAL ELCİYAR

FATMA GÜNDOĞAN

DENİZ BABACAN

ŐEHMUS KILIÇ