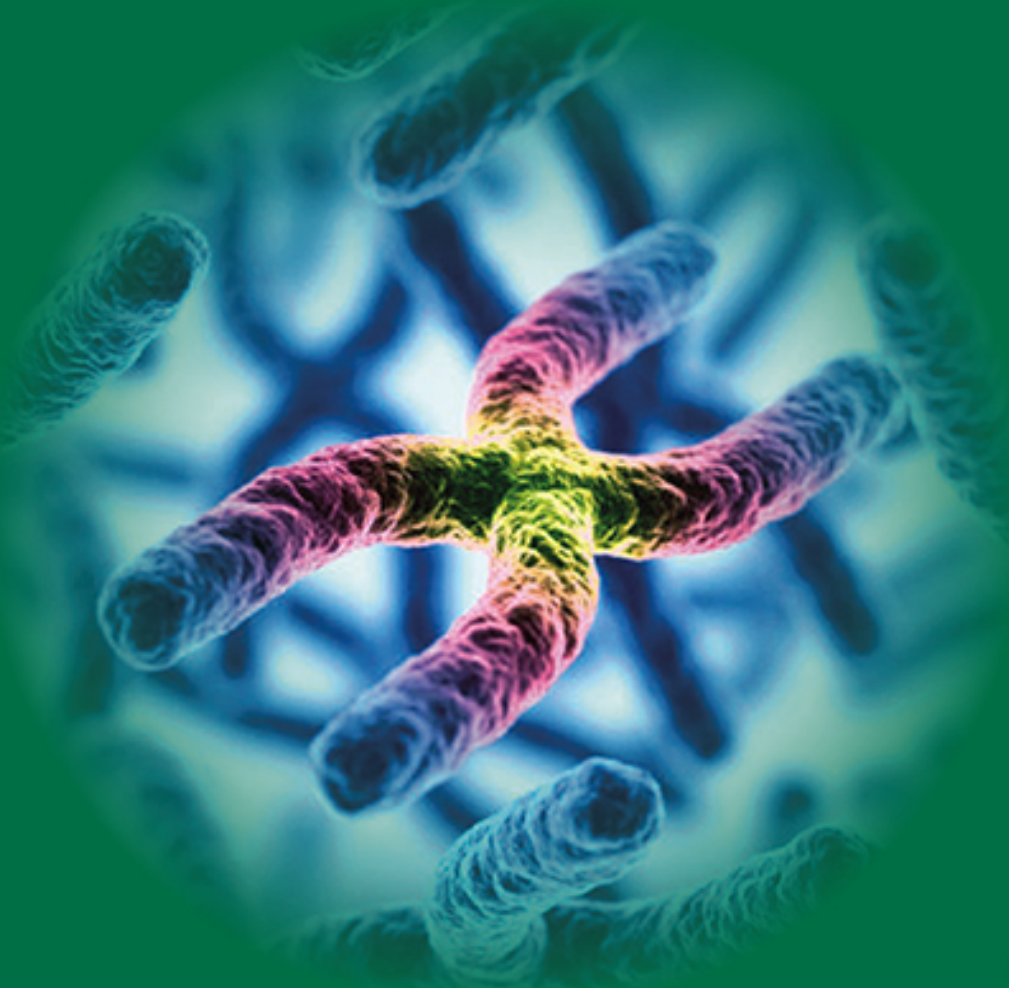


GENETİK

Temel İlkeler ve Kavramlar

Prof. Dr. Güler TEMİZKAN



GENETİK

Temel İlkeler ve Kavramlar

Prof. Dr. Güler TEMİZKAN

İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2021



© 2021 Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

GENETİK Temel İlkeler ve Kavramlar

Birinci Baskı: 2021

YAZAR: Prof. Dr. Güler TEMİZKAN

ISBN: 978-625-7564-04-5



Kitaptaki bölüm içeriklerinin sorumluluğu, yazarlarına aittir.

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yayım hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayıncısının izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve güncellenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalıdır. Yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında, tedavilerde ve ilaç uygulamalarında değişiklikler yapılması gerekli olabilir. Okuyuculara, ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan son bilgileri mutlaka kontrol etmeleri önerilir. Dozaj, uygulama şekilleri ve kontrendikasyonlar; güncel bilgiler ışığında sürekli olarak takip edilmelidir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini, en doğru ilaçları ve dozları belirlemek; uygulamayı yapan hekim sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

Yayına Hazırlayan : Ankara Nobel Tıp Kitabevleri

Yayın Koordinatörü : Mehmet Ali KARACA (mehmetalikaraca@ankaranobel.com)

Grafik Tasarım : Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Grafik Birimi

Baskı ve cilt : Neyir Matbaacılık Tanıtım Hizmetleri

Matbaacılar Sitesi 1341. Cd. No: 62 İvedik OSB/ANKARA

Sertifika No : 49891

Baskı Tarihi : 2021, Ankara

MERKEZ ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ	ŞUBE ANKARA NOBEL TIP KİTABEVLERİ
Adres: Sağlık 1 Sok. No: 17/D Sıhhiye / ANKARA Tel: 0 312 434 10 87 - 0 312 434 05 17 Faks: 0 312 434 02 99 E-mail: info@ankaranobel.com	Adres : Süleyman Sırrı Cad. No: 16/1 Sıhhiye / ANKARA Tel : 0 312 432 05 18 E-mail : info@ankaranobel.com
ŞUBE İZMİR NOBEL TIP KİTABEVİ	ŞUBE İSTANBUL NOBEL KİTABEVİ
Adres: Kazım Dirik Mah. 186/1 Sok. No: 3D Bornova / İZMİR Tel: 0 232 343 10 50 - 0 232 343 60 20 Faks: 0 232 343 30 60 • E-mail: info@ankaranobel.com	Adres : Rasim Paşa Mah. Rıhtım Cad. Derya İş Mrk. No: 28/18 Kadıköy / İSTANBUL Tel : 0 216 550 09 07 E-mail : info@ankaranobel.com



Online Satış: www.ankaranobel.com

ÖNSÖZ

20. Yüzyılın başında bir bilim dalı olarak ortaya çıkan Genetik özellikle yüzyılın ortalarından itibaren son derece yoğun bir gelişme göstermiştir. Günümüzde Biyolojinin en önemli dallarından birini oluşturduğu gibi tıp, bitki ve hayvan yetiştiriciliği ve endüstrinin çeşitli kesimlerindeki çalışmalarda geniş çapta yararlanılan temel bilimlerden biri durumuna gelmiştir. Ayrıca, teknolojik gelişmelerin hızlandığı son yıllarda son derece ilgi çekici sonuçların alındığı modern biyoteknolojinin temeli de büyük ölçüde genetik mühendisliğine dayanmaktadır.

Bilimsel olduğu kadar sosyal yaşamı da büyük ölçüde etkileyen bilim dalları arasında yer alan genetiğin gelişimini hazırlayan ve hızlandıran bilgileri kapsayan bu kitapta konular, canlılarda gözlenen karakterlerden yola çıkılarak ele alınmıştır. Bu karakterlerin dölden döle geçiş biçimleri ve karakterlerde meydana gelen değişimlere göre olayların nedenleri ortaya konulmuş ve bunlara ilişkin genetiğin ana ilkeleri ve kavramları verilmiştir. Günümüzde de geçerliliğini koruyan bu klasik bilgiler moleküler genetik, insan genetiği, populasyon genetiği, sitogenetik, immünolojik genetik, ekogenetik gibi alt dallarda ele alınan konuların da temelini oluşturmaktadır.

Esas olarak Üniversitelerimizin çeşitli Lisans programlarında Genetik ve onunla ilgili dersleri okuyan öğrenciler için hazırlanmış olan bu kitabın amacı genetiğin kapsamına giren ana konularda günümüze kadar elde edilen bilgileri iletmektir. Ayrıca, böyle bir kitabın biyoloji öğretmenleri, tıp, tarım vb. uygulamalı alanlarda çalışanlar ve bu bilim dalıyla ilgilenenler için bir başvuru kitabı niteliğinde olacağı umulmaktadır.

Kitabın Ankara Nobel Tıp Kitabevleri tarafından basılmasına olanak veren Sayın Mehmet Ali KARACA'ya ve kitabın basımına hazırlanması sırasında son derece titiz, sabırlı ve başarılı çalışma sergileyen Sayın İbrahim YIKILMAZ'a çok teşekkür ederim.

Prof. Dr. Güler TEMİZKAN

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1. Genetiğe Giriş	1
1.1. Tanım ve Kapsam	1
1.2. Tarihçe	1
1.3. Genetik Analiz Yöntemleri	4
1.4. Genetik Araştırmalar İçin Model Organizmalar	4
1.5. Genetiğin Uygulamalı ve Sosyal Alanlardaki Etkileri	6
BÖLÜM 2. Genetiğin Sitolojik Temelleri (Sitogenetik)	9
2.1. Hücre.....	9
2.2. Hücre Bölünmeleri	13
2.3. Eşeyli Üreyen Organizmaların Yaşam Çevrimlerinde Mitoz ve Mayoz Bölünmeler	21
BÖLÜM 3. Genotip ve Fenotip	29
3.1. Gen: Tanım ve Kavramlar	29
3.2. Genotip ve Fenotip İlişkisi.....	29
BÖLÜM 4. Kalıtımın Temel İlkeleri: Mendelizm	33
4.1. Bir Karakterin Döllere Geçiş Özellikleri ve Mendel'in I. Yasası	35
4.2. Birden Fazla Karakterin Döllere Geçiş Özellikleri ve Mendel'in II. Yasası	36
4.3. Geri Çaprazlama	37
4.4. Mendel Yasalarının Mayoz Bölünmedeki Kromozom Hareketleriyle Açıklanması	38
4.5. İnsanlarda Mendelizm	41
4.6. Kalıtımla ilgili Analizlerin Yapılmasında Kullanılan Basit Matematik Formüller ve İstatistik Yöntemler	42
BÖLÜM 5. Mendel Yasalarından (Mendelizmden) Sapmalar	53
5.1. Bir Genin Allelleri Arasındaki Farklı Etkileşimler	53
5.2. Farklı Genlerin Allelleri Arasındaki Etkileşimler	64
5.3. Pleiotropi.....	69
5.4. Etkinlik ve Etkinlik Derecesi	70
BÖLÜM 6. Eşey Belirlenmesi ve Eşeye Bağlı Kalıtım	75
6.1. Eşey Kromozomları ve Eşey Belirlenmesi	75
6.2. Eşeye Bağlı Karakterlerin Kalıtımı.....	87
BÖLÜM 7. Nükleus Dışı (Sitoplazmik) Kalıtım	101
7.1. Organellerdeki Genlerin Kalıtımı (Maternal Kalıtım)	101
7.2. Hücresel Ortakyaşarlar (Bulaşıcı Tipte Kalıtım)	105
7.3. Nükleustaki Genlerle Sitoplazma Arasındaki Etkileşimler (Maternal Etkiler).....	107
BÖLÜM 8. Bağlantı ve Rekombinasyon	111
8.1. Tam Bağlantı	112
8.2. Tam Olmayan Bağlantı ve Rekombinasyon	113
8.3. Bağlantının Saptanması ve Rekombinasyon Sıklığının Hesaplanması	115
8.4. Kromozom Haritaları.....	116
BÖLÜM 9. Kromozom Sayı ve Yapı Değişimleri (Kromozom Mutasyonları)	141
9.1. Kromozom Sayısı Değişimleri	141
9.2. Kromozom Yapısı Değişimleri	154

BÖLÜM 10. Kantitatif Kalıtım	173
10.1. Polimeri.....	173
10.2. Kantitatif Genetikte Kullanılan Analiz Yöntemleri.....	175
10.3. Kantitatif Karakterlere Ortam Koşullarının Etkisi	179
10.4. Kantitatif Karakterlerde Baskınlığın Etkisi.....	181
10.5. Eklemeli Olmayan Polimeri ve Eşik Etkisi	182
BÖLÜM 11. Populasyon Genetiği	189
11.1. Dengeli Populasyon ve Hardy–Weinberg Yasası	190
11.2. Populasyonun Genetik Yapısını Değiştiren Etkenler (Hardy-Weinberg Yasasından Sapmalar)	193
11.3. Dinamik Dengeli Populasyon	199

Genetiğe Giriş

1.1. Tanım ve Kapsam

Doğada varlığını sürdüren her canlı kendi türüne özgü karakterlere sahiptir. Bu karakterlerini kendini meydana getiren ana-babasından alır ve dölüne aynen geçirir. Bununla beraber hiçbir canlı, türüne ait temel karakterleri dışında, tam olarak birbirine benzemez. Aynı türe ait bireylerde gözlenen bu farklılık değişik türlere ait organizmalar arasında çok daha belirginleşir.

Genetik (kalıtım bilimi) adı verilen bilim dalının ele aldığı başlıca konulardan biri canlıların kendilerine özgü tüm karakterlerinden sorumlu olan maddenin (**kalıtsal madde, genetik materyal**) yapı ve işlevinin ne olduğu ve bireyin karakterlerini nasıl kazandığıdır. Genetiğin üzerinde durduğu bir başka (tarihsel gelişme açısından da ilk) konu bireylerin karakterlerini döllerine nasıl geçirdikleri, yani kalıtımın nasıl gerçekleştiğidir. Bu bilim dalı ayrıca doğada canlılarda gözlenen büyük çeşitliliğin nedenlerini araştırır. Kısaca genetik, kalıtımı ve çeşitliliği inceleyen bir bilim dalıdır.

1.2. Tarihçe

Genetik bir bilim dalı olarak 20. yüzyılın başında ortaya çıkmıştır. Bununla beraber, arkeolojik bulgulara göre, insanların yaklaşık on bin yıl kadar önce bazı bitkileri yetiştirmeye ve hayvanları evcilleştirmeye başladıklarında gözlemlerine dayanarak kalıtım ve çeşitliliği dikkate aldıkları söylenebilir. İ.Ö. 8.000 yıllarında at, deve, köpek gibi hayvanların evcilleştirildiği anlaşılmıştır. Örneğin, Eski Mısır'da et ve sütlerinden yararlanılacak hayvanların beslendiği bilinmektedir. Aynı şekilde, mısır, buğday, pirinç, hurma gibi bitkilerin ekimine İ.Ö. 7.000-5.000'li yıllarda başlanmıştır. Günümüze ulaşan arkeolojik bulgulardan, eski Mezopotamya uygarlıklarında bitkilerde yapay tozlaştırmaların yapıldığı anlaşılmaktadır (Şekil 1.1). Bu uygulamalara paralel olarak, insanlar ilgilendikleri canlı türü içinde diğer bireylere göre kendileri için daha yararlı olanları seçmiş, onların üretimine ağırlık vermiş ve böylece bu bireylerdeki karakterlerin dölde devamını sağlamaya çalışmışlardır.

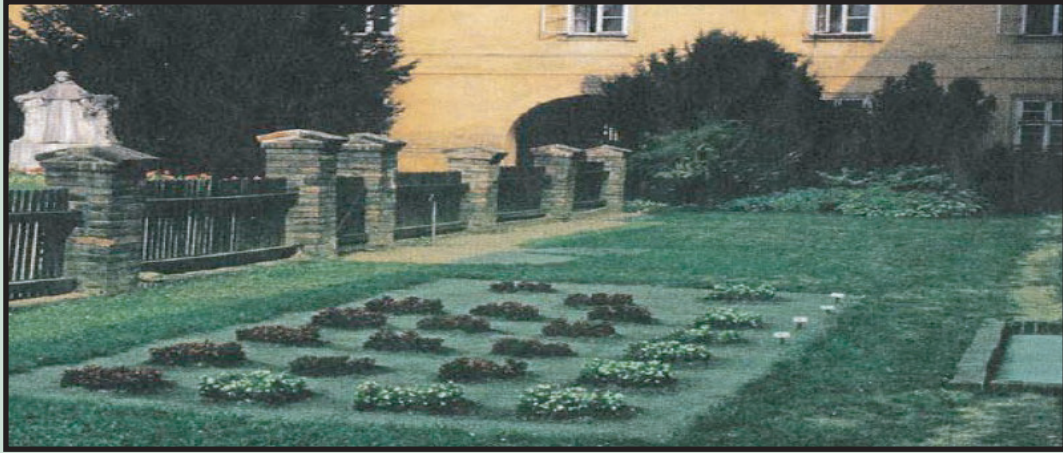
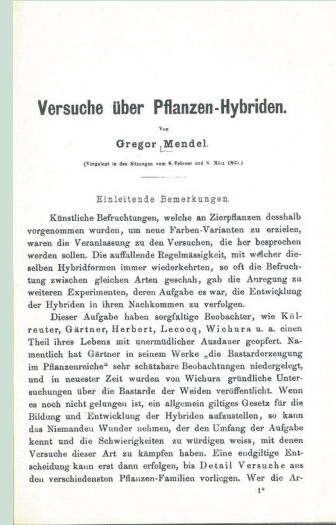
Günümüzde genetiğin ele aldığı bazı konular hakkında bir ölçüde bilimsel yorumların yapılmaya başlanması da çok eski tarihlere dayanmaktadır. Eski Yunanlı düşünürler özellikle insanda üreme ve kalıtım konularıyla oldukça fazla ilgilenmiş, bireylerin sahip

oldukları özellikleri döllerine nasıl geçirdikleri sorusuna yanıt aramışlardır. Bu konulara ilk eğilenlerden biri olan Pythagoras (İ.Ö. 569-475) vücuttaki çeşitli organlardan çıkan gazların yeni bir bireyi oluşturacak şekilde karıştıklarını düşünmüştür. Daha sonraları, tıbbın da babası kabul edilen, Hippocrates (İ.Ö. 460-377) üreme ile ilgili maddenin bireyin vücudunun çeşitli kısımlarından oluşan bir karışım olduğunu; buna göre erkek ve kadının (sağlıklı veya hastalıklı) tüm karakterlerinin kanlarından oluşan tohumlarda (üreme hücrelerinde) toplanarak doğrudan dölle geçtiğini ileri sürmüştür (**karışım kuramı**). Aristoteles (İ.Ö. 384-322) de temelde aynı görüşü paylaşmıştır. Ancak Hippocrates'in kuramının bazı olayları tam açıklayamadığını gördüğünden, tohumların vücudun tüm kısımlarını taşımayıp bazı özel maddelerden (yaşam gücü) meydana geldiğini düşünmüştür. Tohumlardaki bu maddelerin yavrunun vücudunun çeşitli kısımlarını oluşturduğunu ve böylece ana babasıyla genelde aynı yapıda olmasını sağladığını kabul etmiştir. Ayrıca, Aristoteles ana ve babanın dölle verdiği payın birbirine eşit olmadığını, ananın dölle sadece madde sağladığını, babanın ise can verdiğini ileri sürmüştür. Bu görüşe göre kalıtımda babanın rolü daha fazladır (**spermist görüş**). Hippocrates ve Aristoteles'in fikirleri biraz farklılık göstermekle beraber temelde aynıdır; ikisi de kalıtım sırasında karakterlerin doğrudan kazanıldığını varsaymışlardır.



Şekil 1.1. Hurma ağaçlarında yapılan yapay tozlaştırmaları gösteren Asurlulara ait duvar kabartması (İ.Ö. ~870)

Gregor Johann Mendel (1822-1884)



Şekil 1. Gregor Johann Mendel'in bezelyelerle çalışmalar yaptığı manastırın bahçesi ve elde ettiği sonuçlara ait yayını.

Johann Mendel (Şekil 1) 20 Temmuz 1822'de bir çiftçi ailenin çocuğu olarak o zamanki Avusturya İmparatorluğunun Silezya bölgesindeki Heinzendorf (günümüzde Çek Cumhuriyeti'nin Hynčice) köyünde doğdu. İlk ve orta öğrenimini çok başarılı bir öğrenci olarak tamamladıktan sonra 18 yaşında yakınlarındaki Olomouc (Olmütz) kasabasında yüksek öğrenimine felsefe alanında başladı. Bir süre sonra okulunu bıraktı ve bir yıl kadar ailesinin çiftlik işlerine baktıktan sonra 1843 yılında, Gregor adını da alarak, Avusturya'nın Brünn (günümüzde Çek Cumhuriyeti'nin Brno) şehrindeki Saint Thomas Augustinian Manastırına girdi. Manastırdaki teoloji seminerlerine katılarak 1849'da papazlık görevine başladı. Manastırdaki başrahibin desteğiyle 1851 yılında gönderildiği Viyana Üniversitesinde 1853 yılına kadar matematik, fizik ve doğa bilimleri üzerinde öğrenim gördü. Böylece daha sonraki çalışmalarının temelini oluşturacak bilgileri kazandı. Brno'ya geri döndükten sonra 16 yıl boyunca hem manastırdaki görevini hem de kiliseye bağlı bir okuldaki fizik ve doğa bilimleri öğretmenliğini sürdürdü. Bu arada, doğal bilim ve apikültür (arıcılık) ile ilgili derneklerde aktif olarak çalıştı ve yöneticilik yaptı.

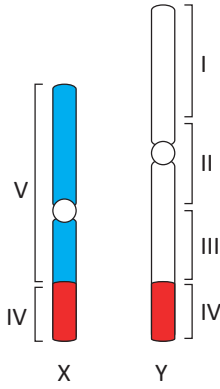
Mendel 1856 yılından itibaren köyündeki değişik bezelye çeşitlerine ait tohumları toplamaya ve onları manastır bahçesinde yetiştirerek aralarındaki farkları incelemeye başladı (Şekil 1). Değişik çeşitler arasında yaptığı dölleme çalışmalarından elde ettiği sonuçları 1865 yılında bilimsel bir toplantıda sunduktan sonra 1866 yılında "Proceedings of the Natural Society of Brno (Brünn)" adlı dergide "Versuche über Pflanzen-Hybriden" (Bitki Melezleriyle Çalışmalar) başlığı altında yayınladı (Şekil 1). Ancak, eserinde öne sürdüğü görüşler bilim çevrelerinde fazla dikkate alınmadı. Bununla birlikte, çalışmalarını özellikle manastırda başrahip seçildiği 1868 yılına kadar yoğun biçimde sürdürdü; bezelyenin yanı sıra balarılarındaki kalıtıma ilişkin bazı denemeler de yaptı. Ayrıca, meyve yetiştiriciliği, arıcılık hatta meteoroloji ile de yakından ilgilendi. 6 Ocak 1884'de 61 yaşındayken bir böbrek hastalığından yaşamını kaybetti.

Mendel hakkında daha ayrıntılı bilgi için *bkz.*

www.mendelweb.org

www.fieldmuseum.org/mendel

www.gotobrna.cz/en/place/mendelianum/



Şekil 6.7. *Lychnis dioica*'da X ve Y kromozomlarının homolog olan (IV) ve olmayan (I, II, III, V) bölgeleri.

Buradan da Y kromozomunun orta (II) bölgesinin anter gelişmesinin başlamasını kontrol eden gen veya genleri taşıdığı anlaşılmaktadır. Bütün bu sonuçlar *L. dioica*'da Y kromozomunun eşey belirlenmesinde aktif bir rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Correns, *Cucurbitaceae* ailesinden olan *Bryonia*'da hangi eşeyin heterogametik olduğunu anlamak için dioik ve monoik türler arasında çaprazlamalar yapmıştır². Monoik olan *B. alba* türü ile dioik *B. dioica* türü arasında çaprazlamalardan Tablo 6.2'de verilen sonuçları elde etmiştir. Aynı bulguların elde edildiği (%50 dişi, %50 erkek) ikinci ve üçüncü çaprazlamalarda *B. dioica* erkek olarak kullanılmıştır. Buna dayanarak Correns, *B. dioica* türünde erkek bitkilerin, erkek yapıcı ve dişi yapıcı olmak üzere iki tip polen meydana getirdiği yani heterogametik olduğu sonucuna varmıştır.

X Kromozomu / Otozom Takımı Oranı Mekanizması

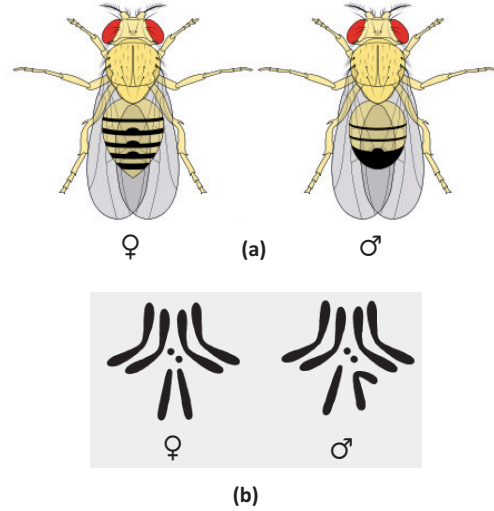
Bazı organizma gruplarında eşey belirlenmesinin X gonozomu sayısı ile otozom takımı sayısı arasındaki oranla ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bu tip eşey tayininde Y gonozomunun aktif rolü yoktur; esas etki X kromozomu ile otozomlarda taşınan genler arasındaki etkileşimden kaynaklanır.

Eşey belirlenmesinin bu şekilde yapıldığı bir organizma örneği olarak *Drosophila melanogaster* verilebilir. $2n=8$ kromozoma sahip olan bu sineklerde kromozomlardan bir çifti gonozomlardır; dişiler homogametik erkekler ise heterogametik eşeyi oluştururlar (Şekil 6.8). X gonozomu

Tablo 6.2. *Bryonia*'nın dioik ve monoik türleri arasındaki çaprazlama sonuçları.

Çaprazlamalar	Döl
(1) <i>B. alba</i> ♀ x ♂ <i>B. alba</i>	%100 monoik
(2) <i>B. dioica</i> ♀ x ♂ <i>B. dioica</i>	%50 dişi, %50 erkek
(3) <i>B. alba</i> ♀ x ♂ <i>B. dioica</i>	%50 dişi, %50 erkek
(4) <i>B. dioica</i> ♀ x ♂ <i>B. alba</i>	%100 dişi

2 Correns'in aynı cinsde ait dioik ve biseksüel (hermafrodit veya monoik) türler arasında yaptığı çaprazlama işlemlerine *Bryonia* yöntemi denir.



Şekil 6.8. *Drosophila melanogaster*'de dişi ve erkek bireylerin (a) morfolojileri, (b) karyotipleri.

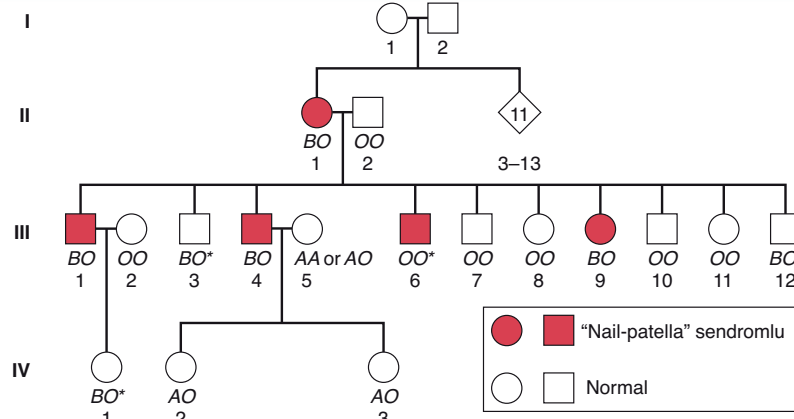
taşıyan yumurtaların yine X gonozomu taşıyan sperm tarafından döllenmesiyle dişi bireyler (XX), Y gonozomu taşıyan sperm tarafından döllenmesi sonucunda ise erkek bireyler (XY) meydana gelir.

Bununla birlikte, gonozom ve otozom sayıları normale göre farklı olan *Drosophila*'ların gösterdikleri eşey özelliklerinden bu hayvanlarda Y kromozomunun eşey belirmesinde aktif rol oynamadığı, eşeyin X gonozomu ile otozom takımı sayısı arasındaki oran tarafından tayin edildiği ortaya çıkmıştır. Bu dengeye göre X gonozomu sayısının otozom takımı sayısına oranı normal ve verimli diploid erkeklerde $1/2$ (0,5), normal ve verimli diploid dişilerde ise $2/2$ (1,0)'dir. X kromozomu veya otozom takımı sayılarında meydana gelen değişimler bu oranların değişmesine yol açarsa *Drosophila*'larda eşey belirmesi ve verimlilik bakımından anormallikler ortaya çıkmaktadır.

Tablo 6.3'te verilen X/otozom takımı oranlarını ve buna bağlı olarak ortaya çıkan eşey özelliklerini dikkate alarak *Drosophila*'da eşey tayiniyle ilgili bir genelleme şu şekilde yapılabilir: X/otozom oranı $1/2$ (0,5)'ye eşit veya $1/2$ (0,5)'den küçük olduğunda bireyler erkek,

Tablo 6.3. *Drosophila melanogaster*'in değişik sayıda X kromozomu ve otozom takımı taşıyan bireylerinde eşey belirmesi (Otoz.: Otozom takımı).

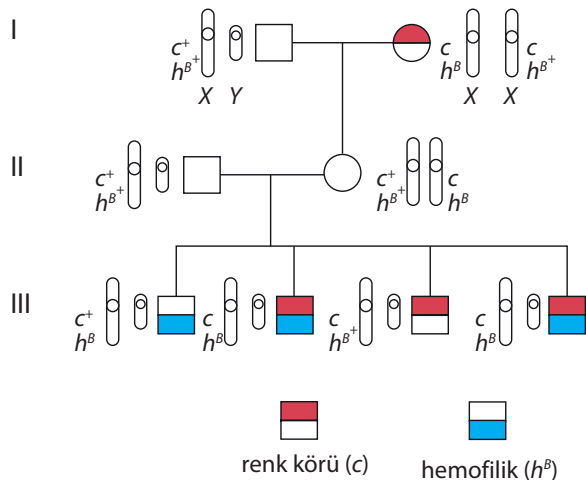
Otozom takımı + Gonozom sayısı	X/Otozom takımı	Fenotip
2 Otoz. + XY	$1/2$ (0,5)	Normal, verimli erkek
2 Otoz. + XX	$2/2$ (1,0)	Normal, verimli dişi
3 Otoz. + X	$1/3$ (0,33)	Süper (meta) erkek (yaşam yeteneği az, kısır erkek)
3 Otoz. + XX	$2/3$ (0,67)	İnterseks, kısır birey
3 Otoz. + XXX	$3/3$ (1,0)	Normal, verimli (bazen kısır) triploid dişi
2 Otoz. + XXX	$3/2$ (1,5)	süper (meta) dişi (yaşam yeteneği az, kısır dişi)



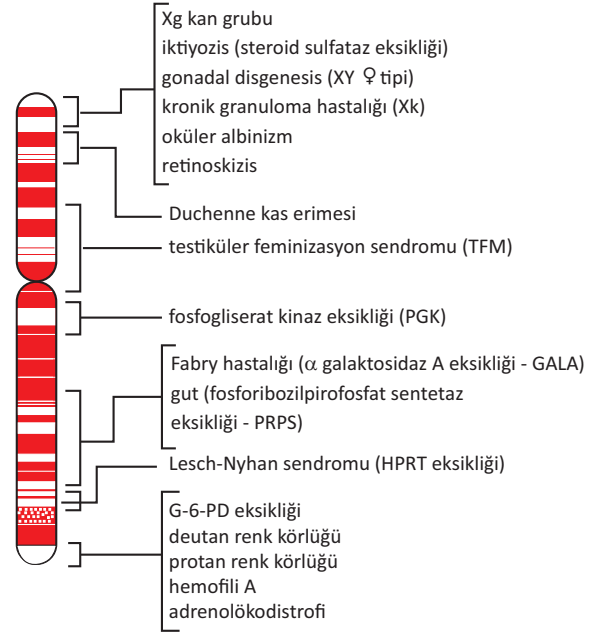
Şekil 8.14. ABO ve "nail patella" lokusları arasında bağlantı ilişkisi olduğunu gösteren bir soyağacı (* simgesi rekombinantları göstermektedir) (Snustad ve Simmons'dan).

İnsanda genler arasındaki bağlantı ilişkisi en kolay X kromozomundaki genler için yapılabilmektedir. Bunun nedeni, daha önce de vurgulandığı gibi, X kromozomunda rekombinasyonun sadece kadınlarda meydana gelmesidir. Buna göre, rekombinant ürünler erkek çocuklarda hemen saptanabildiği için bu kromozomdaki genlerin yerleşimlerine ilişkin bilgiler otozomlardakinden daha güvenilirdir.

İnsanda, X kromozomundaki varlıkları ve bağlantı özellikleri soyağacı analizlerine göre ilk saptanan genler, çekinik karakterler olan kırmızı-yeşil renk körlüğü (c) ile hemofili B'ye (h^B) yol açan allellere sahip olanlardır. Örneğin, Şekil 8.15'deki soyağacında III. kuşakta kırmızı-yeşil renk körlüğü ve hemofili B bakımından farklı genotiplerde dört erkek çocuğun bulunduğu belirlenmiştir. Çocukların anne, baba ve büyük babaları iki karakter bakımından da fenotipik olarak normaldir. Ancak, erkek çocuklarında bu hastalıkların ortaya çıkması kadının iki karaktere ait allelleri annesinden aldığı ve taşıyıcı olarak dölüne ilettiğini gösterir. Ayrıca dört erkek çocuktan



Şekil 8.15. Bir soyağacında X'e bağlı hemofili B (h^B) ve kırmızı-yeşil renk körlüğü (c) allellerinin kalıtım analizi.



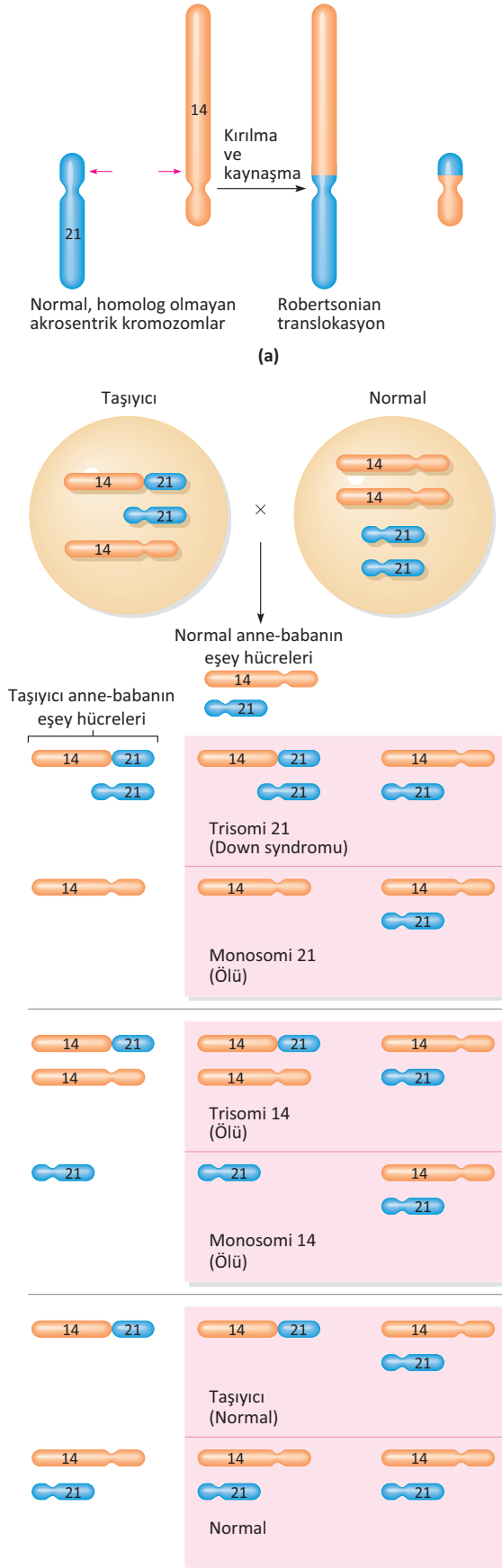
Şekil 8.16. İnsanın X kromozomunda bazı genlerin bağlantı haritası.

ikisinin rekombinant olması ($c^+ h^B$ ve $c h^{B+}$) yüksek (yaklaşık %50'ye eşdeğer) bir rekombinasyon sıklığını, buna göre de iki genin X kromozomunda birbirinden uzak yerleşim gösterdiklerini işaret etmektedir.

Soyağacı verilerine göre insanın X kromozomundaki çeşitli genlerin yerleşim düzenleri ve aralarındaki yaklaşık uzaklıklar saptanarak bir kromozom haritası elde edilmiştir. Bu haritadaki bazı genlerin konumları Şekil 8.16'da verilmektedir.

İnsanlarda aynı kromozomdaki iki gen rekombinasyonla birbirinden ayrılabilir bu durumun soyağacında ortaya çıkmaması olasıdır. Böyle durumlarda, "lod³ skor" analizi adı verilen ve olasılık hesabına dayanan bir istatistik test

3 "lod" ("logarithm of odds") olasılıklar oranının (göreceli risk oranları) 10 tabanına göre logaritmasıdır.

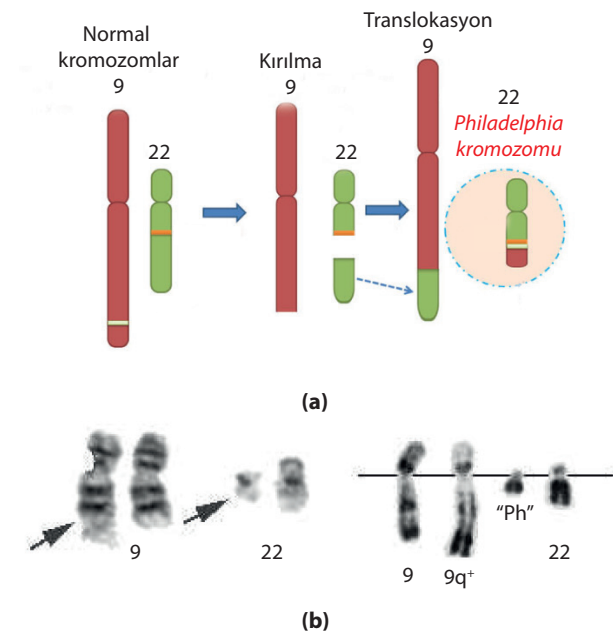


Şekil 9.44. (a) Ailesel Down sendromuna yol açan 14 ve 21. kromozomlar arasında meydana gelen Robertsonian translokasyon; (b) ailesel Down sendromunun kalıtım biçimi (Russell'dan).

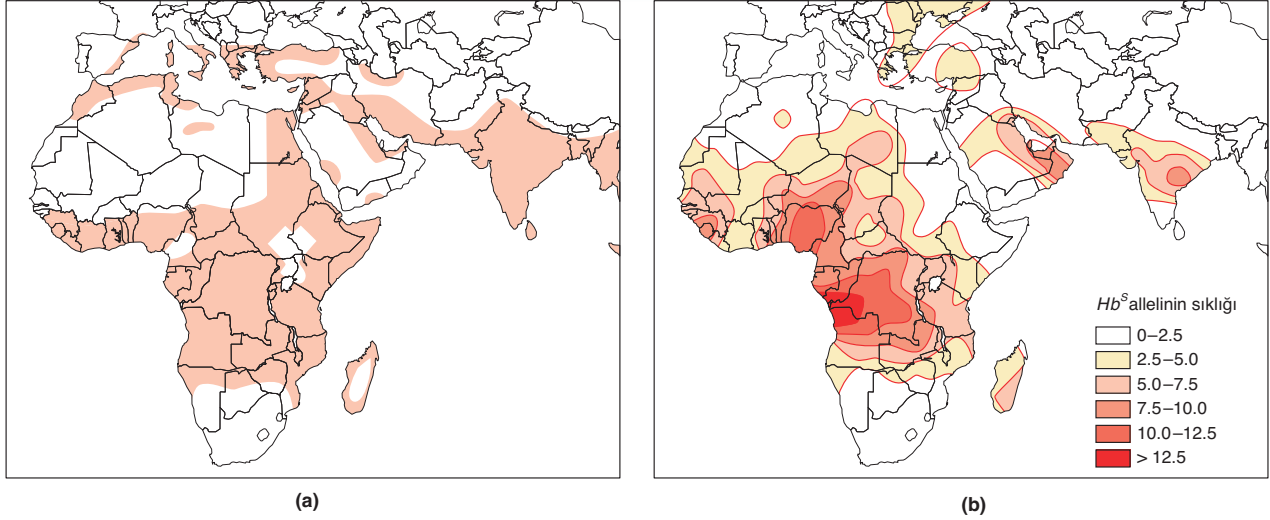
nedeniyle, normal fenotiptedir (dengeli translokasyon taşıyıcısı). Bununla birlikte, taşıyıcıların çocuklarında Down sendromunun ortaya çıkma tehlikesi söz konusudur. Bu nedenle Down sendromunun bu tipine ailesel Down sendromu denilmektedir. Taşıyıcılarda mayoz sırasındaki kromozom eşleşmesi ve iğ ipliklerinin yöneliminde yüksek oranda anormallikler meydana gelir. Bunun sonucunda da normal eşey hücrelerinin yanı sıra sadece 14. veya 21. veya (14-21) kromozomu ya da 21+(14-21) veya 14+(14-21) kromozomlarını taşıyan eşey hücreleri oluşabilir. 21. kromozomun (daha doğrusu bu kromozomdaki genlerin çoğunun) iki kopyasının bulunduğu eşey hücreleri normal haploid eşey hücresiyle döllenildiğinde, 21. kromozomun üç kopyasını içeren 46 kromozomlu bireylerde Down sendromu ortaya çıkar. Bunun dışında, normal fenotiplilerin yanı sıra heterozigot taşıyıcıların ve hatta 14. veya 21. kromozom bakımından monosomik ve 14. kromozom bakımından trisomik zigotların da meydana gelmesi olasılığı vardır. Ancak bu tipteki zigotların yaşam şansları yoktur (Şekil 9.44b).

Bu örnekten de anlaşılacağı gibi, translokasyonlar insanda Down sendromu dışında da çeşitli anormallikler meydana getirirler. Ancak, çoğu kez düşüklere veya doğumdan sonra birkaç ay içinde ölüme yol açarlar. Daha uzun yaşayabilenlerde de genellikle zihinsel kusurlar görülür.

İnsanda bir karşılıklı translokasyon ile kronik miyelositik lösemi ortaya çıkışı arasında da ilişkinin varlığı bilinmektedir. Bu hastaların büyük çoğunluğunda (yaklaşık %80–90'ında) 22. kromozomun uzun kolundaki bir parça ile 9. kromozomun uzun kolunun ucundaki bir parça arasında karşılıklı translokasyon vardır (Şekil 9.45). Bu kromozom yapı değişikliği sonucunda, normale göre boyu çok kısalmış durumdaki 22. kromozoma *Philadelphia kromozomu* adı verilir. Varlığı 1960 yılında



Şekil 9.45. Philadelphia kromozomu ("Ph") oluşumunun (a) şematik gösterimi, (b) mikrofotografı (www.cmlsupport.com/cmlchromosome.htm).



Şekil 11.9. İnsan topluluklarında sıtmanın yaygınlığıyla Hb^s alleli sıklığı arasındaki coğrafik ilişki. Afrika kıtası ve çevresindeki bölgelerde (a) sıtmanın yaygınlığı (b) Hb^s allelinin sıklığı (Brooker'dan).

homozigotlara karşı seçilimin heterozigotlara göre daha düşük olması nedeniyle dengeli bir polimorfizm yaratılır ve iki allel de populasyonda varlığını sürdürür.

Afrıkadaki populasyonlarda gözlenen sıtmaya bağlı seçim baskısının ortadan kalkmasıyla Hb^s allelinin sıklığı da hızlı biçimde düşer. Örneğin, orak hücreli anemi ABD'deki kökenleri Afrika olan siyah ırka ait populasyonlarda da gözlenir. Ancak bu populasyonlarda Hb^s allelinin sıklığı 0.04'dür. Bu durum yüksek sıklıktaki bir alleli korumaya yardım eden seçim baskısının yokluğuyla açıklanabilir.

Ortak hücreli anemi örneğinde görüldüğü gibi, allellerden biri öldürücü etkili olduğunda, heterozigotların avantajı çok fazla olmakta ve bu nedenle polimorfizm de çeşitli genotiplerin populasyonda devam etmesini sağlamaktadır. Genetikçilerin çoğu sadece öldürücü etkili alleller için değil, tüm genler için polimorfizmin heterozigotların seçim avantajından kaynaklandığını kabul ederler. Örneğin, insanda I^0I^0 genotipindeki (0 kan grubundaki) kişilerin duodenum (oniki parmak bağırsağı) ve mide ülserine diğer kan grubundakilere göre daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Bu görüşe göre, dayanıklı olan genotipler, daha doğrusu I^A ve I^B allelleri, bu ülserlere karşı direnç sağlarlar. Bu durumda, heterozigotların bazı hastalıklara karşı homozigotlardan daha dayanıklı oldukları söylenebilir. Buna göre, genetik polimorfizme neden olan faktörlerden en azından birinin dengeleyici seçim olduğu varsayılabilir.

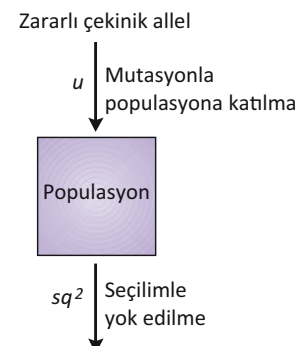
11.3.2. Mutasyon-Seçim Dengesi

Dinamik denge, mutasyonla ortaya çıkan zararlı allellerin seçimle ortadan kaldırıldığı durumlarda da kurulabilir. Doğal populasyonlarda, zararlı genlerin (genellikle çekinik allellerin) düşük sıklıkta oluşlarının

nedenlerinden biri de, bunların sıklığını artırmaya yönelik mutasyonla yok etmeye çalışan seçilimin dengeleyici etkisidir. Örneğin, A yabani allelinden a değerinde mutasyonla meydana gelen zararlı çekinik a allelini ele alalım. Her dölde, u değeri genelde 3×10^{-6} 'dır. Bu düşük değer bile, (Aa heterozigotları nedeniyle) zaman içerisinde a allelinin birikmesine ve aa homozigotlarının populasyonda ortaya çıkmalarına yol açar. Ancak aynı zamanda aa homozigotlarına karşı (mutasyonun ters yönünde) a allelinin sıklığıyla orantılı olarak, s değerinde seçim kuvveti de iş görecektir. Böylece, homozigotlara karşı çalışan seçim mutant alleli populasyona sokan mutasyonun etkisini yok etmeye çalışır.

Mutasyon		Seçim		
(a allelini yaratır)		(a'yı ortadan kaldırır)		
$A \rightarrow a$	Genotipler	AA	Aa	aa
Değer (hız)= u	Göreceli üreme gücü	1	1	$1-s$
	Sıklık	p^2	$2pq$	q^2

Mutasyonun populasyona u değerinde soktuğu mutant alleli seçim sq^2 hızıyla ortadan kaldırır (Şekil 11.10). Bu iki etki dengede olduğunda, bir dinamik denge kurulur.



Şekil 11.10. Mutasyon-seçim dengesi. Açıklama metinde (Snustad ve Simmons'dan).