

BÖLÜM DÖRT

BAĞLANTI (Linkage)

IV.1- Giriş

Genlerin kromozomlar üzerinde bulunduğu hipotezi, 20.yüzyılın başlarında ortaya atılmıştır. Daha 1903'te Sutton isimli araştırmacı, meyoz bölünme esnasında kromozom davranışları ile Mendel kuralları arasında ilişkiler kurmaya çalışıyordu. Sutton, eğer genler kromozomlar üzerinde ise, bir genin bir kromozomun tamamından meydana gelmiş olamayacağını, organizmaların sahip oldukları genlerin sayısının sahip oldukları kromozomların sayısından daha fazla olması lazım geldiğini ifade ediyordu. Böylece her kromozom üzerinde birçok gen bulunduğu, bu genler bakımından açılmanın da, ayrı kromozomdaki genler gibi birbirinden bağımsız olamayacağı daha o zaman ortaya atılmış oluyordu. Bu şekilde aynı kromozom üzerinde bulunan genlere bugün **bağlı genler** denilmektedir.

Sutton'dan hemen sonra böyle bağlı genlerin varlığı deneysel olarak da gösterildi. 1905'te Bateson, Saunders ve Punnett isimli araştırmacılar, iki fasulye safhatının melezlenmesine ait bir çalışmanın sonuçlarını neşrettiler. 1917'de Punnett tarafından daha tafsilatlı bir şekilde neşredilen bu çalışmada çiçekleri menekşe renkli ve uzun polenli bir safhatla, çiçekleri kırmızı renkli ve yuvarlak polenli bir safhat melezlendi. F₁'lerin hepsi menekşe renkli-uzun polenli çiçeğe sahipti. F₂'de ise Mendel'in bağımsız açılma kuralına göre olması gereken 9:3:3:1 açılma oranlarından tesadüfe atfedilemeyecek kadar farklı oranlar çıkmıştı (Tablo: IV.1).

Tablo: IV.1- Çiçekleri mor, uzun polenli fasulye saf hattıyla çiçekleri kırmızı, yuvarlak polenli saf hattın F₂ fenotipleri (Griffith ve ark. 2000, sh.142, Tablo:5.1'den Türkçeleştirilerek alınmıştır).

Fenotip	Gözlenen (G)	Beklenen (B)
Menekşe Uzun (M/-, Y/-)	4831	3911
Menekşe Yuvarlak (M/-, y/y)	390	1303
Kırmızı Uzun (m/m, Y/-)	393	1303
Kırmızı Yuvarlak (m/m, y/y)	1338	435
Toplam	6952	6952

χ^2 uyum testi ile Mendel'in bağımsızlık kuralına göre olması beklenen ve gözlenen frekanslar arasındaki farkın tesadüften ileri gelme ihtimali şöyle hesaplanır:

$$\chi^2 = \sum \frac{(G - B)^2}{B} = \frac{(4831 - 3911)^2}{3911} + \dots + \frac{(1338 - 435)^2}{435} = 3366.18$$

Bu değerden daha büyük olan değerlerin oluş ihtimali, s.d. 3 olan χ^2 dağılımında 0 sayılacak kadar küçüktür. Dolayısıyla gözlenen frekanslarla, Mendel'in bağımsızlık kuralına göre beklenen (yani 9:3:3:1 açılım oranlarına uygun) frekanslar arasındaki farkın tesadüften ileri gelme ihtimali 0 sayılacak kadar küçüktür. Oysa aynı hipotez kontrolünü Mendel'in bezelyelerde yaptığı dihibrit çalışmalarından bulduğu sonuçlar için uygulaysaydık χ^2 değeri çok küçük çıkacaktı. Meselâ bezelye daneleri sarı ve yuvarlak olan bir varyete ile yeşil ve kırışık olan bir varyetenin melezlenmesinden elde edilen F₂ danelerinin sayımlarına ilişkin gözlem sonuçları ve Mendel'in bağımsızlık kuralına göre olması beklenen frekanslar Tablo: IV.2'deki gibi olsun. Hesaplanan χ^2 değeri

$$\chi^2 = \sum \frac{(G - B)^2}{B} = \frac{(4492 - 4518)^2}{4518} + \dots + \frac{(525 - 502)^2}{502} = 1.414$$

olup bunun s.d. 3 olan χ^2 dağılımında oluş ihtimali %5'ten çok büyüktür. Yani Mendel'in bağımsızlık kuralı bu örnekte geçerlidir.

Tablo: IV.2- Bezelye daneleri sarı yuvarlak bir varyete ile yeşil kırışık bir varyetenin melezlenmesinden elde edilen F₂ danelerinin gözlenen ve beklenen frekansları

Fenotip	Gözlenen	Beklenen
Sarı Yuvarlak (A/-,B/-)	4492	4518
Sarı Kırışık (A/-, b/b)	1520	1506
Yeşil Yuvarlak (a/a, B/-)	1495	1506
Yeşil Kırışık (a/a, b/b)	525	502
Toplam	8032	8032

Eğer Punnett ve Bateson'un fasulyelerinde (Tablo: IV.1) söz konusu iki lokus tam bağlı olsa idi F₂'de sadece ebeveyn kombinasyonlar, yani menekşe renkli-uzun polenli ve kırmızı renkli-yuvarlak polenli çiçekler görülmesi gerekirdi. Oysa menekşe-yuvarlak ve kırmızı-uzun şeklinde yeni kombinasyonlar (rekombinasyonlar) da ortaya çıkmış, ancak bunların nisbi miktarı bağımsızlık kuralına göre olması beklenen 3/16 ve 3/16'dan çok daha az olmuştu. Bu hal daha sonraları **kısmi** (veya eksik) **bağlılık** olarak ifade edildi.

Bateson ve Punnett, F₁'lerin Mendel kurallarına göre beklenenden daha fazla M.Y ve m.y gametleri ürettiğini düşündüler. Bu gametler ebeveyn safhatlardaki gamet tipleri idi. Araştırmacılar, dominant alleller M ve Y arasında ve resesif alleller m ve y arasında fiziki bir eşlenme olduğunu ve bunun F₁'deki bağımsız açılmayı engellediğini varsaydılar.

Bu arada Morgan tarafından *Drosophila melanogaster*'de yapılan çalışmalar, konuya açıklık getirdi. Morgan kendi çalışmaları ile salamanderlerde Jannsens tarafından 1909 yılında yapılan çalışmaları birlikte değerlendirerek, rekombinantları, meiosis esnasında homolog kromozomlar

arasında parça değiş tokuşu (crossing-over) ile izah etti. Buna göre, meydana gelen yeni kombinasyonların nisbeti, iki lokus arasında parça değiş tokuşu ile meydana gelen meiosis ürünlerinin, yani rekombinant gametlerin nisbeti demektir. Bu nisbet kontrol melezlemesi ile bulunabilir. Tablo: IV.3'ten yeni kombinasyonların nisbi miktarı f_2+f_3 bulunur. Bu nisbet A ve B lokusları arasındaki parça değiş tokuşu (crossing-over) nisbeti olarak tanımlanır. Crossing-over ile meydana gelen ürünler simetrik olacağından $f_2 \cong f_3$ ve $f_1 \cong f_4$.

Farklı lokus çiftleri için yeni kombinasyonların nisbeti farklı çıkıyordu. Bunun üzerine Morgan ve öğrencisi Sturtevant (1911), bu farklılığın lokusların birbirine fiziki uzaklığı ile ilgili olabileceğini düşündüler. Buna göre f_2+f_3 genetik bir haritada iki lokus arasındaki fiziki uzaklığın nisbi bir ifadesi olarak kabul edilebilir. Morgan, *Drosophila melanogaster* ile yaptığı genetik çalışmalardan ötürü 1933 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür.

Tablo: IV.3- *Drosophila*'da göz rengiyle kanat şekli bakımından F_1 'lerde kontrol melezlemesi sonuçları

Fenotip	Frekans (f_i) (Gözlenen)	Bağımsızlık Kuralına göre Beklenen	Kombinasyon
1- Mor Göz, Uzun Kanat(A-B-)	1339	709,75	Ebeveyn
2- Mor Göz, Küt Kanat (A-bb)	151	709,75	Yeni
3- Kırmızı Göz, Uzun Kanat (aaB-)	156	709,75	Yeni
4- Kırmızı Göz, Küt Kanat (aabb)	1195	709,75	Ebeveyn
Toplam	2839	2839	

Gerçekten birbirinden belirli bir uzaklıkta iki lokus düşünelim. Meyoz esnasında eşleşmiş durumdaki homolog kromozomlar arasında rastgele birçok crossing-over olabilir. Bazı meiotik bölünmelerde, söz konusu iki lokus arasında da crossing-over olabilir ki bu durumda meydana gelen gametler rekombinanttır. C.O. bu iki lokus arasında olma ihtimali, bu lokusların uzaklığına bağlıdır. Buna göre de, bu iki lokus arasındaki rekombinantların oranı (r), bu iki lokusun uzaklığı için bir ölçü olarak kullanılabilir. Her yüz meyoz ürününden birinin rekombinant olduğu uzaklığa bir **harita birimi** (HB) denilmektedir. Yani %1'lik bir rekombinasyon frekansı 1 HB olarak tanımlanır. Morgan'ın anısına saygı olarak HB yerine **centimorgan** da denilmektedir. Yukarıdaki örnek için,

$$r = (151+156)/2839 = 0.108$$

bulunur ki, buna göre göz rengiyle kanat şeklini determine eden genlerin bulunduğu lokuslar arasındaki uzaklık 10.8 HB kadardır.

Görülüyor ki bu tanım, meiosis esnasında parça değişiminin iki homolog kromozom arasında olduğu varsayımına dayanmaktadır. Oysa daha sonra görüleceği gibi, meyoz esnasında kiasma kardeş olmayan kromatidler arasında oluşur ve her parça değişimi için, dört meiosis ürününün hepsi değil, ortalama olarak ikisi rekombinanttır. Ancak biz şimdilik Morgan'ın çalışmaları ile başlayan klâsik dönemdeki bakışı ele alacağız.

Diheterozigotlarda iki dominant genin birlikte olduğu (AB/ab şeklinde) bağlantı haline **coupling fazında** (ya da cis biçiminde, bitişik, dominant alleller bir arada, resesif alleller bir arada anlamında) **bağlantı** adı verilir. Bunların birbirinden ayrıldığı (Ab/aB şeklinde) bağlantı haline ise **repulsion fazında** (ya da trans biçiminde, ayırık, dominantlar ve resesifler birbirinden ayrılmış, zıtlar bir araya gelmiş anlamında) **bağlantı** (Ab/aB) denilir.

Misal: IV.1- Sturtevant, F₂'deki bazı diheterozigotların repulsion fazında bağlı (Ab/aB) olduklarını belirledi. Bunları kırmızı gözlü küt bireylerle kontrol melezlemesine tabi tuttuğunda aşağıdaki sonuçları buldu:

Mor Uzun (A-B-)	137
Mor Küt (A-bb)	993
Kırmızı Uzun (aaB-)	1017
Kırmızı Küt (aabb)	128
<hr/>	
Toplam	2275

Bu sonuçlara göre rekombinasyon oranı

$$r = (137+128)/2275 = 0.116$$

bulunur. Demek ki, göz rengiyle kanat şeklini determine eden genlerin bulunduğu lokuslar arasındaki uzaklık 11.6 HB'dir. Tablo: IV.3'deki sonuçlar ile farklılık tesadüfe atfedilir. İki lokus arasındaki uzaklık için daha duyarlı bir tahmin bu iki sonucun ortalamasıdır: $(10.8+11.6)/2=11.20$ HB

Misal: IV.2- Uzun meyveli, basit çiçekli bir domates varyetesi ile yuvarlak meyveli, bileşik çiçekli bir domates varyetesi melezlenmiştir. F₁'ler yuvarlak meyveli ve basit çiçekli olmuştur. Bunların kontrol melezlemesine tabi tutulmasından elde edilen bitkilerin fenotip dağılımı aşağıdaki gibidir:

Yuvarlak basit: 23, Uzun basit:83, Yuvarlak bileşik: 85, Uzun bileşik: 19, Toplam: 210

F₁'lerin fenotipine göre, yuvarlak meyveli oluş uzun oluşa, basit çiçekli oluş da bileşik çiçekli oluşa dominanttır. Buna göre birinci ebeveyn varyetenin genotipi aa.BB, ikincinininki ise AA.bb şeklinde gösterilebilir. (İki lokus arasındaki nokta bağlı olup olmadığını bilmediğimiz anlamına gelir.) Kontrol melezlemesinin sonucunda elde edilen döllerin fenotipik oranları

Mendel'in bağımsız açılma kuralına göre beklenen 1:1:1:1 oranlarından tesadüfe atfedilemeyecek kadar farklıdır. Bu durumda ilgili genler bağlıdır. Ebeveyn varyetelerin genotipleri sırasıyla aB/aB ve Ab/Ab şeklinde olmalıdır. F₁'in genotipi de buna göre aB/Ab olarak gösterilir. Yeni kombinasyonların oranı:

$$(23+19)/210= 0.20$$

bulunur. Demek ki, yavruların %20'si iki lokus arasında parça değiş tokuşu sonucunda meydana gelmiştir. Aralarındaki mesafe 20 HB kadardır. Ebeveyn kombinasyonların oranına **bağlantı derecesi** denir. Çünkü genler, ebeveyndeki kombinasyonlar olarak gametlere ayrılmıştır. Bu gametler parça değiş tokuşu olmaksızın meydana gelen gametlerdir. Burada bağlantı derecesi: $(83+85)/210= 0.80$ olarak hesaplanır.

Misal: IV.3- Tavuklarda dik tüylü oluş normal tüylü oluşa, beyaz oluş da renkli oluşa dominanttır. Tüyle dik ve beyaz bir ırkın tavukları, normal ve renkli tüylü ırktan bir horozla çiftleştiriliyor. Elde edilen F₁ tavukları kontrol çiftleştirmesine tabi tutuluyor. Tüy şekli ile rengi lokusları bağlı olup aralarında 18 harita birimi uzaklık olduğuna göre çıkacak civcivlerin fenotipleri ve oranları ne olur?

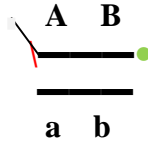
Verilen bilgilere göre çiftleştirmeleri şematik olarak AB/AB * ab/ab şeklinde gösterebiliriz. F₁'ler AB/ab genotipinde olacaktır. Bunlar kontrol melezlemesine tabi tutulduğunda çıkacak döllerin %18'i yeni kombinasyon olacaktır. Çünkü iki lokus arasındaki mesafe 18 harita birimi olarak verilmiştir. Bunlar da %9 normal ve beyaz tüylü (aB/ab), %9 dik ve renkli tüylü (Ab/ab) olacak demektir. Ebeveyn kombinasyonların oranı, yani bağlantı derecesi ise, $1-0.18=0.82$ olduğundan %41 dik ve beyaz tüylü (AB/ab), %41 normal ve renkli tüylü (ab/ab) civcivler beklenir.

Buraya kadar verilen bilgiler özetlenecek olursa bağlı genler için kullanılan semboller ve bunları kullanırken dikkat edilecek hususlar şöyle özetlenebilir:

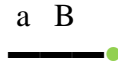
1. Diploid bir bireyin aynı kromozomunun homologları üzerindeki bir gen çiftinin allelleri, aralarına herhangi bir işaret konulmaksızın peş peşe yazılır (AA, Aa veya aa gibi).
2. İki gen çifti için / şeklinde veya yatay bir veya iki kesir işareti homologları ayırmak için kullanılır: AB/ab, Ab//aB, $\frac{AB}{ab}$ veya $\frac{Ab}{aB}$ gibi.
3. Bağlantı durumunda her bir homolog üzerindeki alleller aynı sırada yazılmalıdır; alleller karşı karşıya olmalıdır. Meselâ bitişik fazda bağlı bir diheterozigot bir genotipte bir homologda sıra AB ise diğerinde de ab olmalıdır: AB/ab.
4. Ayrı kromozomlarda veya aynı kromozomda birbirinden uzakta olduğu, yani bağlı olmadığı bilinen diheterozigot bir birey AaBb veya B/b;D/d (veya B/b D/d) şeklinde gösterilebilir.
5. Bağlı olup olmadığını bilmediğimiz diheterozigotları AaDd şeklinde bağlı değilmiş gibi de yazabiliriz. Daha iyisi A/a.D/d şeklinde araya bir nokta koymak olabilir. Kromozomları göstermek üzere çizdiğimiz çizgiyi kaldırarak da Aa.Dd şeklinde bir gösterim bağlı olup olmadığını bilmediğimiz anlamında kullanılabilir. Gametler için A.D ve a.d gibi gösterimler de geçerlidir.

IV.2- Parça Değiş Tokuşu Kromatidler Arasında Ve Tetrads Döneminde Olur

Rekombinantların homolog kromozomlar arasında parça değiş tokuşu ile meydana geldiği fikri, Morgan'ın bir hipoteziydi. Bu hipotezin doğruluğu, Creighton ve McClintock tarafından 1931'de yapılan bir mikroskop çalışmasıyla ortaya çıktı. Mısır bitkisinde birisi tohum rengini, diğeri endosperm kompozisyonunu determine eden iki genin 9 numaralı kromozom üzerinde yerleştiği biliniyordu. Tohum rengi renkli (A) veya renksiz (a), endosperm kompozisyonu balmumu (B) veya nişastamsı (b) olabiliyordu. Cis formunda bağlı (AB/ab) dihibrit bir bitkinin 9 numaralı kromozomunun A ve B allellerini taşıyan homologunda B geni tarafında boyanan yumru biçimli küt bir element, A tarafında da uzunca bir kromozom parçası vardı (Griffith ve ark. 2000'den uyarlanmıştır):



Bu bitkinin bir kontrol melezlemesinden elde edilen döllerinde araştırmacılar rekombinantlarla ebeveyn genotipleri mukayese etti. Bulgulara göre bütün rekombinantlar, rekombinant yapıya göre, aşağıdaki kromozomlardan birini veya diğeri taşıyordu. Tohumları renksiz ve endosperm kompozisyonu balmumu şeklinde olanlar aşağıdaki şekildeydi:



Buna karşılık tohumları renkli ve endospermi nişastamsı olanların kromozom görüntüsü aşağıdaki gibiydi:



Buna göre, rekombinantların görünmesine genetik delille parça değiş tokuşuna kromozomal delil arasında kesin bir korelasyon ortaya çıkıyordu. Neticede kiasma (İngilizcesi chiasmata), değişim yeri olarak görüldü gerçi bunu kanıtlayan kesin test ancak 1978'de yapılabildi (Griffith ve ark. 2000).

Parça değiş tokuşu moleküler olarak DNA'nın kırılıp tekrar yapışmasından kaynaklanır. İki ebeveyn kromozom aynı noktadan kırılır ve her parça yeniden fakat diğerkromozomun komşu parçasıyla birleşir. DNA'nın hiç genetik materyal kaybolmayacak veya kazanılmayacak şekilde net bir biçimde kırılıp yeniden birleşmesini sağlayacak moleküler işlemler bu kitabın kapsamı dışında tutulmuştur.

Parça değiş tokuşunun homolog kromozomlar arasında, meyo bölünmenin, dört kromatidin bir arada bulunduğu tetrads döneminde olduğu, meyozun dört ürününün tetrads denilen dörtlü gruplar halinde bir arada kaldığı organizmaların genetik analizi sayesinde

çözüldü. Bu organizmalar mantarlar ve tek hücreli alglerdir. Misal olarak *Neurospora crassa*'nın sporları askus denilen bir kesecik içinde bir arada bulunur. Bunlar mayoz bölünmenin nihai ürünleridir. Dört kromatidin her biri bir kere daha bölünerek sekiz sporlu bir kesecik oluştururlar. Bunlarla yapılan analizlere tetrad analizi denir. Basit olarak AB/ab diploit hücrenin meydana getireceği mayoz ürünlerinde parça değiş tokuşu dyad döneminde homolog kromozomlar arasında olsa, tetrad analizinde rekombinant sporlar kesecik içinde Ab Ab aB aB şeklinde sıralanmaları gerekir. Oysa gerçek durum böyle değildir. Kesecik içinde parça değiş tokuşu olmamışsa tetradlar AB AB ab ab şeklinde sıralanmaktadır. Parça değiş tokuşu olmuşsa rekombinant askuslar içinde sporlar AB Ab aB ab şeklinde sıralanmaktadır(Şekil: IV.1).¹

IV.3- Trihibrid Melezlemeler

Bağlı olup olmadığı araştırılan üç gen varsa, bunlar arasındaki uzaklıklar ve sıralanmaları nasıl olacaktır? Yine *Drosophila*'dan bir örnek verelim. Mutant alleller, v (kırmızı göz), cv (kanatlarda dikey damar eksikliği) ve ct (kanat köşeleri kesik) olup aşağıdaki melezleme yapıyor:

$$P \quad v^+ / v^+ . cv / cv . ct / ct \quad * \quad v / v . cv^+ / cv^+ . ct^+ / ct^+$$

$$\text{Gametler} \quad v^+ . cv . ct \quad v . cv^+ . ct^+$$

$$F_1 \text{ üçlü hibritleri} \quad v^+ / v . cv / cv^+ . ct / ct^+$$

Bu üçlü hibrit dişiler üçlü resesif erkeklerle kontrol melezlemesine tabi tutuluyor:

$$v^+ / v . cv / cv^+ . ct / ct^+ \quad * \quad v / v . cv / cv . ct / ct$$

Bu üçlü hibritten $2 \times 2 \times 2 = 8$ çeşit gamet beklenir, kontrol melezlemesinden elde edilecek döllerin fenotipi de bu gametlerin genotipini yansıtır. Çünkü resesif erkek ebeveynin döllerin fenotipi üzerine, her üç allelin de resesif olduğu gametler verdiği için, etkisi yoktur. Aşağıdaki tabloda 1448 dölün bu sekiz gamete karşılık gelen fenotipleri ve frekansları görülmektedir: Ekli sütunlarda iki lokus arasındaki rekombinantlar gösterilmiştir:

Gamet	Rekombinantlar			
	Frekans	v-cv	v-ct	cv-ct
$v^+ . cv . Ct$	592			
$v^+ . cv . ct^+$	5		R	R
$v^+ . cv^+ . Ct$	40	R		R
$v^+ . cv^+ . ct^+$	94	R	R	
$v . cv . Ct$	89	R	R	

¹ Askus içinde 8 spor vardır. Dolayısıyla bunlara tetrad değil de oktaid demek daha doğrudur. Ancak ikinci mayozdan sonra bir mitoz bölünme daha gerçekleştiği için yukarıda yazılan dört sporun her birisi iki kere tekrarlanmaktadır. Anlatım için dördünü göstermek yeterli görülmüştür. Aslında AB Ab aB ab şeklinde gösterilen bir askus içinde sporlar aşağıdaki şekilde sıralanmışlardır:

$$AB \ AB \ Ab \ Ab \ aB \ aB \ ab \ ab$$

v. cv. ct ⁺	45	R		R
v. cv ⁺ . Ct	3		R	R
v. cv ⁺ . ct ⁺	580			
Toplam	1448	268	191	93

Analize başlarken ebeveyn safhatlardan gelen genotiplerin v+ .cv .ct ve v . cv+ . ct+ olduğunu hatırd tutmak gerekir. Lokuslar ikişerli olarak ele alındığında:

v ve cv arasındaki rekombinasyon oranı

$$(40+94+89+45)/1448= 268/1448= 0.185$$

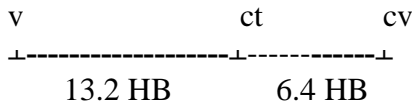
v ve ct arasında

$$(5+94+89+3)/1448= 191 /1448= 0.132$$

cv ve ct arasında

$$(5+40+45+3)/1448= 93/1448= 0.064$$

Görüldüğü gibi, bütün ikili kombinasyonlarda rekombinantların oranı 0.50'den çok küçüktür, dolayısıyla üç lokus da bağlıdır. En uzak mesafe v ile cv arasındadır. Dolayısıyla ct bu ikisi arasında olmalıdır. Bu durumda aşağıdaki gibi bir harita yapılabilir:



Buna göre kontrol melezlemesi, bu bilgilerin ışığında aşağıdaki gibi yazılmalıdır:

$$v+ ct cv / v ct+ cv+ \quad * \quad v ct cv / v ct cv$$

Başlangıçta yazılan sıra ile şimdi bağlantı analizinden sonra yazılan sıra aynı değildir. Çünkü başlangıçta genlerin sırası bilinmiyordu. ct, v ile cv arasındadır. Bizim yaptığımız gibi önce v yazılıp cv en sağda mı kalacak? Yoksa önce cv mi yazılacak? Bunlar tamamen isteğe bağlı tercihlerdir.

Önemli bir nokta $13.2+6.4=19.6>18.5$ olmasıdır. Bunun sebebi çift crossing over ürünleridir. Toplamı 8 adet olan iki gamet tipi v+ ct+ cv ve v ct cv+ dikkat edilirse çift crossing over sonucu meydana gelmiş olan ürünlerdir. Bunlar hem v ve ct ile hem de cv ve ct arasındaki rekombinantlarda sayılmışlar, ama v ve cv arasındaki rekombinantlarda sayılmamışlardır. Bu sayılmayanlar, v ve cv arasındaki rekombinantlara eklenirse $(268+16)/1448=0.196$ bulunur ki, v ve cv arasındaki doğru mesafe budur.

Gen sırasını belirlerken rekombinantların analizine hiç girmeden sadece çift crossing over ürünlerine bakarak karar vermek mümkündür. Çift crossing over ürünlerinde bir arada

kalan komşu alleller en uzak olanlardır, komşularından ayrılmış olan ortadadır. ABD/abd trihibrit, kontrol melezlemesine tabi tutulduğunda en az olanlar abD ve bunun simetriği olan ABd ise, bunlar çift crossing over ürünleri olup D lokusu ortadadır. A ve B ayrılmamış, buna karşılık D ayrılmıştır, yani doğru sıralama ADB (veya BDA) olmalıdır. Böyle değil de Abd ve aBD çift crossing over sonucu ortaya çıkmışsa B ve D bir arada kalmış, buna karşılık A komşularından ayrılmış olduğundan A ortadadır, yani doğru sıralama BAD (veya DAB) olmalıdır. Trihibrit genotipte lokusların sırası ilk yazıldığı gibi ise o zaman AbD ve aBd ürünlerinin çift crossing over ile meydana gelmesi beklenir, yani B ortadadır.

IV.3.1- Interference (Engelleme)

Bitişik kromozom bölgelerindeki parça değiş tokuşları birbirinden bağımsız mıdır? Bir bölgedeki crossing over, komşu bölgede bir crossing over olma ihtimalini etkiler mi? Çalışmalar ortaya koymuştur ki, crossoverlar² interference denilen bir çeşit interaksiyon halinde olup, birbirini engeller. Çift rekombinant sınıfları bunu tahkik etmek için kullanılabilir.

İki bölgedeki crossoverlar bağımsız ise, çift rekombinantların oranı iki rekombinant frekansının çarpımına eşittir. Önceki örnekte v ile ct arasındaki rekombinasyon oranı 0.132 ve ct ile cv arasındaki 0.064 idi. Eğer interference yoksa çift rekombinantların oranı $0.132 \times 0.064 = 0.0084$ beklenir, yani 1448 sinekte yaklaşık $1448 \times 0.0084 = 12$ çift rekombinant beklenir. Fakat gerçek sayı 8 bulunmuştu. Eğer bu sapma hep böyle müşahade ediliyorsa, o zaman iki bölgedeki crossoverların bağımsız olmadığı, tek crossoverların çift olanları bir miktar engellediği anlaşılır. Başka ifadelerle iki bölgedeki crossover oranları arasında bir interference vardır; bir kromozomun bir bölgesindeki crossover, bitişik komşu bölgedeki crossover olma ihtimalini azaltmaktadır.

Interference aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$I = 1 - O/E$$

O/E oranı, gözlenen çift rekombinant frekansının (O), beklenen çift rekombinant frekansına (E) oranını verir ve bağımsızlık katsayısı (coefficient of coincidence) olarak isimlendirilir. Bizim örneğimizde bağımsızlık katsayısı $8/12 = 0.67$ ve interference $1 - (8/12) = 0.33$ bulunur.

Hiç çift rekombinant yoksa interference 1'dir. Gözlenen rekombinant frekansı beklenen frekansa eşitse, bağımsızlık tamdır, interference sıfırdır. Bazı bölgelerde gerçekten de hiç çift rekombinant görülmez. Genelde de çift rekombinant frekansı bağımsız değildir; interference 0'dan büyüktür.

Drosophila'da kontrol melezlemesinde hep dişi heterozigotlar kullanılır. Çünkü erkeklerde parça değişimi olmaz. Bu bütün türlerde geçerli değildir. *Drosophila* erkeklerinde synaptonemal komplekslerin olmadığı alışılmamış bir profaz I olduğu için parça değişimi

² Crossover, iki lokus arasında parça değiş tokuşu sonucu meydana gelmiş yeni kombinasyon gamet anlamında kullanılmaktadır.

olmamaktadır. İnsanlarda da aynı lokuslar arasında erkeklerde crossing over daha az olmaktadır (Griffith ve ark. 2000).

Burada ele alınan rekombinasyona dayalı tekniklerle bugün birçok model organizmada ve kültür türünde, mutant fenotipleri belirlenmiş olan binlerce genin işaretlendiği haritalar yapılmıştır.

IV.3.2- Bir Harita Fonksiyonu

Görülüyor ki, iki lokus arasındaki bazı ebeveyn kombinasyonlar (nonrekombinantlar) çift crossover sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu crossoverlar, rekombinant frekansına yansımamakta, sonucu çarpıtmaktadır. Bu durum, rekombinant frekansına dayalı harita uzaklıklarının, gerçek fiziki uzaklıklarından daha küçük tahminler olmasına yol açmaktadır. Nitekim iki lokus arasına haritada üçüncü bir lokus işaretlendiği zaman çift parça değişimi ortaya çıktığı için ilk iki lokus arasındaki mesafe ilk tahmin edilenden daha fazla çıkmaktadır. Bu çoklu parça değişimi problemini çözmek için birçok matematik yaklaşımı vardır. Orijinal olarak J.B.S. Haldane tarafından genetiğin ilk yıllarında çalışılmış olan metodu görelim.

Haldane'in yaklaşımı, gözlenen rekombinant frekansını (RF), çoklu crossoverlara göre düzeltilmiş bir harita uzaklığına çeviren bir **harita fonksiyonu**, bir formül bulmaktır. Yaklaşım, RF'nı, meiosis başına o kromozom segmentinde gerçekleşmesi gereken ortalama crossover sayısı m 'e çevirme ve sonra bu m sayısının ne kadar harita uzaklığına karşılık geldiğini bulma mantığına dayanır (Griffith ve ark. 2008).

RF'nın m ile ilişkisini bulmak için, önce muhtelif crossover imkânlarının sonuçlarını düşünmeliyiz. Herhangi bir kromozom segmentinde 0, 1, 2, 3, 4 veya daha fazla parça değiş tokuşu olan meyozlar bekleriz. Sürpriz olarak en can alıcı sınıf sıfır sınıfıdır. Niçin?

Önce sıfır sınıfının genişliğini hesaplayalım. Belirli bir kromozom bölgesinde 0,1,2,... crossover olma şansı **Poisson dağılımı** ile tanımlanır. Poisson dağılımı, istenenin olma ihtimali çok küçük olduğu zaman istenenin sayısına ait olasılık yoğunluk fonksiyonudur. Herhangi bir meyozda 0,1,2,... crossover (istenen) olma ihtimali bu durumda

$$f_r = (e^{-m}m^r)/r!$$

Burada r crossover sayısı, f_r r kadar crossover olma ihtimali, e tabii logaritma tabanı (2,718), m ortalama crossover sayısıdır. r 'nin 0 olma ihtimalinden m 'yi çözmek mümkündür:

$$f_0 = \frac{e^{-m}m^0}{0!} = e^{-m}$$

Buradan en az bir crossover olma ihtimali $P(r>0)=1-e^{-m}$ olarak bulunur. Herhangi bir sayıda crossover için toplam mayoz ürünlerinin yarısı rekombinanttır. Şekil IV.2 bu ifadeyi 1 ve 2 crossover için ispatlar, fakat her sayıdaki crossover için bu doğrudur. Dolayısıyla en az 1 crossover olan mayoz ürünlerinin yarısı rekombinant olacaktır.

$$RF = \frac{1}{2}(1 - e^{-m})$$

Ortalama crossover sayısı m 'yi buradan

$$e^{-m} = 1 - 2RF$$

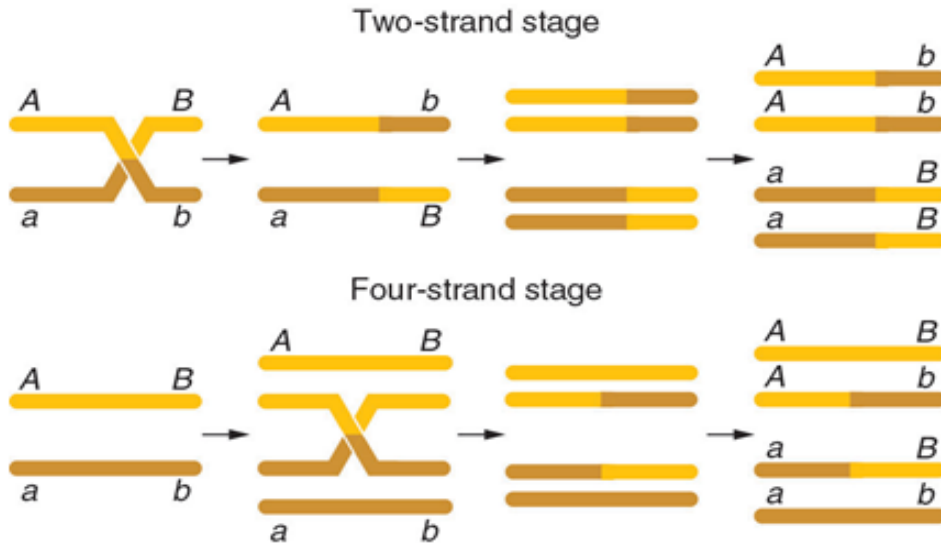
ve

$$m = -\ln(1 - 2RF)$$

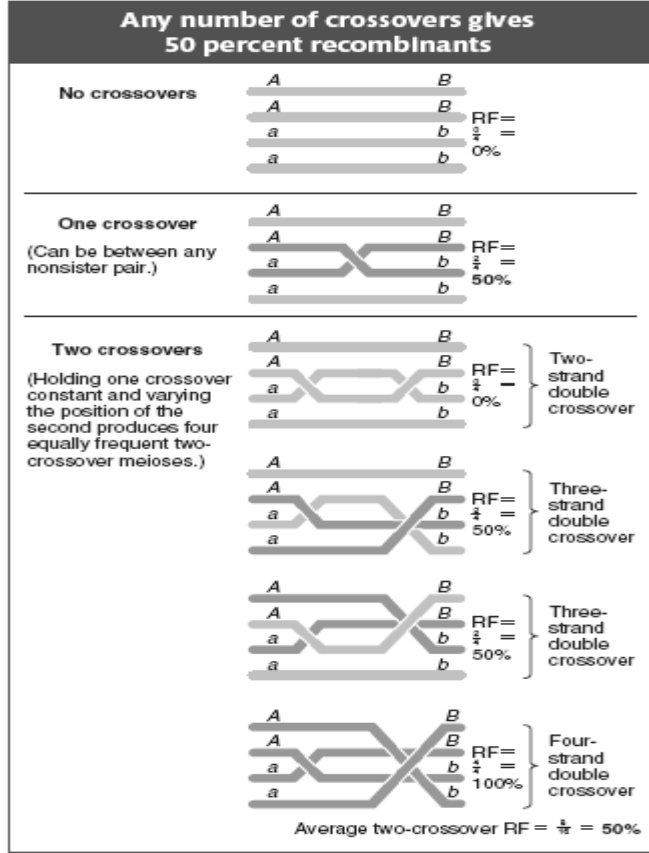
bulunur. Ortalama crossover sayısının yarısı kadar rekombinant olacağından düzeltilmiş harita uzaklığı $m/2$ HB olacaktır.

Morgan ve Sturtevant'ın çalışmasında iki lokus arasında rekombinasyon oran %11.15 bulunmuştu. Bu iki lokus arasındaki ortalama crossover sayısı Haldane'in formülüne göre $m = -\ln(1 - 2 \cdot 0.1115) = 0.2549$ olup buradan harita birimi cinsinden uzaklık $0.2549/2 = 0.12745$ olacaktır.

CROSSOVER KARDEŞ OLAMAYAN KROMATİDLER ARASINDA



Şekil: IV.1- Parça Değiş Tokuşu Kardeş Kromatidler Arasındadır (Griffith ve ark 2000, sh.161, Şekil:5-20'den alınmıştır). Birinci durum (Two Strand Stage): Parça değiş tokuşu iki homolog kromozom arasında olsaydı bu sonuç beklenirdi; ki gerçekleşmemektedir. İkinci durum (Four Strand Stage): Gerçekleşen sonuç olup, parça değiş tokuşu kardeş olmayan kromatidler arasında olmaktadır.



Şekil: IV.2- Parça Değiş Tokuşu Sayısının Yarısı Kadar Rekombinasyon ürünü oluşur (Griffith ve ark 2008, sh. 161, Şekil:4-24'ten alınmıştır).

IV.4- Çalışma Problemleri

VII.1. 0.45 Ab; 0.05 AB, 0.45 aB, 0.05 ab gametlerini meydana getiren bireyin genotipi ve C.O. oranı aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Ab//aB, C.O.:0.80 b) Ab//Ab, C.O.:0.20 c) Ab//aB, C.O.:0.10
d) AB//ab, C.O.:0.80 e) AB//ab, C.O.:0.10

VII.2. Diheterozigot genotipli bireyler kontrol melezlemesine tabi tutulmuş ve 81 adet Ab, 23 adet AB, 17 adet ab ve 79 adet aB genotipli döller elde edilmiştir. Buna göre aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- a) Lokuslar farklı kromozom üzerinde olup C.O. oranı 0.20'dir.
b) Lokuslar aynı kromozom üzerinde olup C.O. oranı 0.20'dir.
c) Lokuslar aynı kromozom üzerinde olup lokuslar arası mesafe 0.20 HB'dir.
d) Lokuslar farklı kromozom üzerinde olup lokuslar arası mesafe 0.20 HB'dir.
e) Lokuslar aynı kromozom üzerinde olup B.D. oranı 0.20'dir.

VII.3. Yapılan bir melezleme sonucunda 162 adet Ab//ab, 26 adet AB//ab, 33 adet ab//ab ve 157 adet aB//ab genotipli döller elde edilmiştir. Buna göre ebeveyn genotipleri ne olmalıdır?

- a) Ab//aB x ab//ab b) AB//ab x AB//AB c) AB//ab x ab//ab
d) AaBb x aabb e) AaBb x AaBb

VII.4. A ve B lokusları bağıldır ve aralarında 10 HB uzaklık bulunmaktadır. AB//ab genotipli bir birey aşağıdaki genotiplerden hangisi ile melezlenirse ab//ab genotipli döllerin beklenen nispi miktarı 0.45 olur?

- a) ab//Ab b) AB//ab c) Ab//aB d) Ab//AB e) ab//ab

VII.5. A ve B lokusları bağıldır ve aralarında 20 HB uzaklık bulunmaktadır. AB//ab genotipli bir birey aşağıdaki genotiplerden hangisi ile melezlenirse AB//AB genotipli döllerin beklenen nispi miktarı (0.40 x 0.10) olur?

- a) ab//ab b) AB//ab c) Ab//AB d) Ab//aB e) AB//AB

VII.6. Bir bitki türünde A ve B lokusları sırasıyla çiçek rengi ve yaprak şeklini belirlemektedir. Kırmızı çiçek rengi beyaz renge; yuvarlak yaprak şekli de uzun oluşturmaktadır. Yapılan bir kontrol melezlemesinde fenotipik açılma 870 kırmızı-yuvarlak; 930 beyaz-uzun; 90 kırmızı-uzun; 110 beyaz-yuvarlak ise iki lokus arasında gerçekleşen crossing over oranı ile ebeveynlerin genotip formülü nasıl olmalıdır?

- a) 0.20; AB//ab x ab//ab b) 0.10; AaBb x aabb c) 0.10; AB//ab x ab//ab
d) 0.10; Ab//aB x ab//ab e) 0.20; AABB x aabb

VII.7. D ve E lokusları bağıldır ve aralarında 10 HB uzaklık bulunmaktadır. De//dE genotipli bir birey kontrol melezlemesine tabi tutulmuştur. Meydana gelecek döller arasında DE//de genotipli döllerin oranının ne olması beklenir?

- a) 0.05 b) 0.45 c) 0.50 d) (0.45)² e) (0.05)²

- VII.8.** F ve G lokusları bağlıdır ve aralarında 20 HB uzaklık bulunmaktadır. Coupling tipinde bir birey kontrol melezlemesine tabi tutulmuştur. Meydana gelecek döller arasında FG//fg genotipli döllerin oranının ne olması beklenir?
- a)0.10 b)0.40 c)0.50 d)(0.40)² e)(0.10)²
- VII.9.** Drosophila sineklerinde A ve B lokusları bağlıdır ve aralarında 12 hb uzaklık bulunmaktadır. Coupling tipindeki erkek ve dişi sinekler kendi aralarında çiftleştirilmiştir. Meydana gelen döller arasında coupling tipi bağlantıya sahip bireylerin oranı nedir? (NOT: Erkek Drosophila sineklerinde crossing-over meydana gelmez.)
- a)2 x (0.50) x (0.44) b)(0.50) x (0.44) c)(0.44)²+(0.06)²
d)1 e)(0.44)²
- VII.10.** AaBb ve aabb genotipli bitkiler melezlenmiş ve 106 adet AaBb, 48 adet Aabb, 52 adet aaBb ve 94 adet aabb genotipli döller elde edilmiştir. Buna göre aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
- a)Lokuslarda Mendel'in bağımsızlık kuralı geçerlidir.
b)Lokuslar aynı kromozom üzerinde olup C.O. %50'dir.
c)Yeni kombinasyonların oranı 0.77'dir.
d)Lokuslar farklı kromozom üzerinde olup B.D. %77'dir.
e)Lokuslar aynı kromozom üzerinde olup C.O. %33'tür.

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.