

GENETİK

Editörler

Hasan Basri İLA
Bahri Devrim ÖZCAN



© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN 978-625-362-192-6	Sayfa ve Kapak Tasarımı Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı Genetik	Yayıncı Sertifika No 47518
Editörler Hasan Basri İLA ORCID iD: 0000-0002-3221-8587 Bahri Devrim ÖZCAN ORCID iD: 0000-0002-9198-656X	Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık Bisac Code SCI029000
Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN	DOI 10.37609/akya.4309

Kütüphane Kimlik Kartı
Genetik / ed. Hasan Basri İla, Bahri Devrim Özcan.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
552 s. : şekil, tablo. ; 160x235 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253621926

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Yayınevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Mendel'in bezelye bahçesinde yaptığı gözlemlerden bu yana geçen yaklaşık yüz altmış yılda genetik, bir canlının özelliklerinin kuşaktan kuşağa nasıl aktarıldığını merak eden birkaç araştırmacının uğraşı olmaktan çıkıp, günümüzde biyolojinin neredeyse bütün alanlarını birbirine bağlayan bir bilim dalına dönüştü. Bugün bir öğrenci, bir türün genomunun tamamını birkaç gün içinde okuyabildiğimiz, genleri hedefli olarak değiştirebildiğimiz bir dönemde genetik öğreniyor. Bu hız öğrenciler için heyecan verici olduğu kadar aynı zamanda zorlayan bir durumdur, çünkü yeni yöntemleri anlamamanın yolu hâlâ temel kavramları sağlam biçimde kavramaktan geçiyor. Yıllardır bu dersi anlatan öğretim üyeleri olarak biz editörler, öğrencilerimizin elinde hem temeli hem de güncel gelişmeleri harmanlayan, Türkçe ve derli toplu bir kaynak olması gerektiğini hep düşündük. Bu kitap, o ihtiyaçtan doğdu.

Kitap altı ana kısım ve yirmi iki bölümden oluşuyor. İlk kısımda, genetiğin bugünkü anlaşılışının temelini oluşturan moleküler süreçlerle başladık: nükleik asitlerin yapısı, DNA'nın kendini nasıl eşlediği, genetik bilginin RNA'ya ve oradan proteine nasıl aktarıldığı, gen ifadesinin nasıl düzenlendiği ve DNA dizisini değiştirmeden kalıtılabilen epigenetik mekanizmalar ile mutasyonlar ve hücrenin bunlara karşı geliştirdiği tamir sistemleri bu kısımda ele alınmıştır. Klasik anlatımdan farklı olarak moleküler temeli öne almamızın bilinçli bir tercih olduğunu belirtmek isteriz. Öğrencinin Mendel'in kurallarını okurken "bu kalıtım aslında hücrenin içinde neye karşılık geliyor?" sorusunun cevabını zaten biliyor olmasını istedik.

İkinci kısım hücre bölünmesi ile başlayıp Mendel genetiğine, bu kurallardan sapmalara, eşeye bağlı kalıtıma ve bağlantı-rekombinasyon konularına uzanıyor. Üçüncü kısımda kromozom düzeyine çıkarak sitogenetiği ve kromozom ile genom mutasyonlarını ele aldık. Dördüncü kısım, bireyden popülasyona geçişi sağlıyor; kalitatif ve kantitatif genetik, popülasyon genetiği ve son yıllarda çok hızlı gelişen popülasyon genomu bu kısımda yer alıyor. Beşinci kısım bakteri ve virüs genetiğine ayrıldı. Son kısımda ise rekombinant DNA teknolojisi ile

genomun yapısı ve düzenlenmesine ilişkin temel kavramlar, tarihsel gelişimiyle birlikte sunuluyor.

Bölümleri yazan meslektaşlarımızın her biri kendi konusunda yıllarını vermiş, bu konuları sınıfta defalarca anlatmış hocalardır. Bu durumun kitaba iki önemli katkısı olduğunu düşünüyoruz. Birincisi, her bölüm o konuyla gerçekten uğraşan birinin elinden çıktı. İkincisi, öğrencilerin nerede zorlandığını, hangi kavramın genellikle yanlış anlaşıldığını bilen kişiler tarafından yazıldı. Editörler olarak bizim görevimiz, bu farklı kalemleri bir araya getirirken kitabın bütünlüğünü korumak, tekrarları azaltmak ve bölümler arasında doğal bir geçiş sağlamaktır. Bunu ne ölçüde başarabildiğimize elbette okuyucularımız karar verecektir.

Kitap öncelikle lisans öğrencileri düşünülerek hazırlandı. Bu nedenle her konuyu en temelden alıp adım adım ilerledik. Bununla birlikte konuyu tazelemek isteyen lisansüstü öğrencilerin ve farklı disiplinlerden meslektaşlarımızın da kitabı faydalı bulacağını umuyoruz. Türkçe genetik literatürüne güncel ve derli toplu bir kaynak kazandırmak da bizim için ayrı bir motivasyon oldu.

Genetik, bugün tarımdan tıba, hayvancılıktan çevre bilimlerine kadar pek çok alanın ortak dilidir. Bu dili iyi öğrenen bir öğrencinin, hangi alanda çalışırsa çalışsın bundan kazançlı çıkacağına inanıyor, kitabın, öğrencilerimizin bu yol-daki adımlarını biraz daha kolaylaştırmasını diliyoruz.

Bu çalışmaya zaman ve emek ayıran tüm bölüm yazarlarına, yoğun akademik yükleri arasında gösterdikleri özen ve sabır için içtenlikle teşekkür ederiz. Kitabın basım sürecinde katkısı olan herkese de ayrıca teşekkür borçluyuz. Her ne kadar büyük bir dikkatle hazırlanmış olsa da kitapta eksik ve hatalar bulunabileceğini biliyoruz. Okuyucularımızdan gelecek eleştiri ve önerileri, sonraki baskıları daha iyi hâle getirmek için memnuniyetle değerlendireceğiz.

Prof. Dr. Hasan Basri İLA
Prof. Dr. Bahri Devrim ÖZCAN

Editörler

Adana, Eylül 2026

İÇİNDEKİLER

KISIM 1 MOLEKÜLER GENETİĞİN TEMELLERİ

BÖLÜM 1	Nükleik Asitler	3
	<i>Emin ÖZKÖSE</i>	
BÖLÜM 2	DNA Replikasyonu.....	19
	<i>Emin ÖZKÖSE</i>	
BÖLÜM 3	Transkripsiyon (RNA Sentezi)	31
	<i>Mehmet Sait EKİNCİ</i>	
BÖLÜM 4	Translasyon (Protein Sentezi).....	55
	<i>Mehmet Sait EKİNCİ</i>	
BÖLÜM 5	Gen İfadesinin Düzenlenmesi.....	79
	<i>Eyyüp RENCÜZOĞULLARI</i>	
BÖLÜM 6	Epigenetik	119
	<i>Bahri Devrim ÖZCAN</i> <i>Hasan Basri İLA</i>	
BÖLÜM 7	Gen Mutasyonları ve Tamir Mekanizmaları	151
	<i>Onur YILMAZ</i>	

KISIM 2 HÜCRE BÖLÜNMESİ VE KLASİK KALITIM

BÖLÜM 8	Hücre Bölünmesi Mekanizmaları – Mitoz ve Mayoz	181
	<i>Veysel BAY</i> <i>Berrin ÖZDİL</i>	
BÖLÜM 9	Mendel Kuralları.....	197
	<i>Mervan BAYRAKTAR</i> <i>Onur YILMAZ</i>	

BÖLÜM 10 Mendel Kurallarından Sapmalar 213

Mervan BAYRAKTAR

Onur YILMAZ

BÖLÜM 11 Eşeye Bağlı Kalıtım..... 231

Hasan Basri İLA

Rumeysa MEŞE

BÖLÜM 12 Bağlantı ve Rekombinasyon 263

Bahri Devrim ÖZCAN

Elif DİKKAYA

KISIM 3 SİTOGENETİK

BÖLÜM 13 Sitogenetik 295

Hasan Basri İLA

Rumeysa MEŞE

BÖLÜM 14 Kromozom ve Genom Mutasyonları..... 329

Veysel BAY

Berrin ÖZDİL

KISIM 4 KANTİTATİF/POPÜLASYON DÜZEYİ

BÖLÜM 15 Kalitatif Genetik 343

Makbule BAYLAN

BÖLÜM 16 Kantitatif Genetik 353

Makbule BAYLAN

BÖLÜM 17 Popülasyon Genetiği 375

Mervan BAYRAKTAR

Onur YILMAZ

BÖLÜM 18 Popülasyon Genomiği: Temel Kavramlar ve Yöntemler 397

Zeynel CEBECİ

KISIM 5 MİKROBİYAL GENETİK

BÖLÜM 19 Bakteri Genetiği 429

Sadık DİNÇER

Anıl DELİK

BÖLÜM 20 Virüs Genetiği 453

Elif DİKKAYA

KISIM 6 UYGULAMALI/MODERN GENETİK

BÖLÜM 21 Rekombinant DNA Teknolojisi 487

Bahri Devrim ÖZCAN

Elif DİKKAYA

BÖLÜM 22 Genom ve Düzenlenmesi: Temel Kavramlar ve Tarihsel Gelişim 509

Ahsen ÖZCAN

YAZARLAR

Doç. Dr. Veysel BAY

Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi
Zootečni Bölümü

Prof. Dr. Makbule BAYLAN

Çukurova Üniversitesi, Su Ürünleri
Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü

Doç. Dr. Mervan BAYRAKTAR

Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi
Zootečni Bölümü

Prof. Dr. Zeynel CEBECİ

Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi,
Zootečni Bölümü, Biyometri ve Genetik
AD.

Dr. Anıl DELİK

Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat
Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Dr. Elif DİKKAYA

Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi
Zootečni Bölümü

Prof. Dr. Sadık DİNÇER

Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat
Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Prof. Dr. Mehmet Sait EKİNCİ

Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Zootečni
Bölümü, Biyometri ve Genetik AD.

Prof. Dr. Hasan Basri İLA

Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat
Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Arş. Gör. Rumeysa MEŞE

Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat
Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Prof. Dr. Bahri Devrim ÖZCAN

Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi,
Zootečni Bölümü

Dr. Ahsen ÖZCAN

TÜBİTAK MAM

Dr. Öğr. Üyesi Berrin ÖZDİL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik
AD.

Prof. Dr. Emin ÖZKÖSE

Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni
Bölümü

Prof. Dr. Eyyüp RENCÜZOĞULLARI

Adıyaman Üniversitesi, Fen Edebiyat
Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler
Biyoloji ve Genetik AD.

Doç. Dr. Onur YILMAZ

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi,
Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü

BÖLÜM 1

NÜKLEİK ASİTLER

Emin ÖZKÖSE¹

GİRİŞ

Nükleik asitleri, canlı organizmalarda genetik bilginin depolanması, korunması, nesiller boyunca aktarılması ve işlevsel ürünlere dönüştürülmesinde merkezi rol oynayan biyolojik makromoleküller şeklinde tanımlamak mümkündür. Günümüzde deoksiribo-nükleik-asit (DNA) ve ribo-nükleik-asit (RNA) olmak üzere iki temel sınıfta incelenen bu moleküller, kalıtımın moleküler temelini oluşturmakla birlikte hücresel faaliyetlerin düzenlenmesinde de kritik görevler üstlenmektedir. Ancak nükleik asit kavramının ortaya çıkışı, bu moleküllerin biyolojik işlevlerinin anlaşılmasından çok önce gerçekleştirilen kimyasal ve hücresel bir dizi birini takip eden araştırmalara dayanmaktadır.

Nükleik asitlerin keşfine yönelik çalışmalar daha eskiye dayansa da ilk önemli adım hiç şüphesiz, Friedrich Miescher (1869) tarafından atılmıştır. Miescher, lökositler üzerinde yürüttüğü çalışmalar sırasında hücre çekirdeğinde bulunan ve o dönemde bilinen proteinlerden farklı özellikler sergileyen bir madde izole etmiştir. Yüksek fosfor içeriğine sahip olması ve çekirdekten elde edilmesi nedeniyle bu maddeyi “nüklein” olarak adlandırmıştır. İlerleyen yıllarda nükleik asitler olarak tanımlanacak olan moleküllerin bilimsel literatürdeki ilk tanımlanması açısından bu ifade mihenk taşı niteliğinde büyük önem taşımaktadır. Miescher’in çalışmalarını izleyen dönemde, Richard Altmann (1889) nükleinin kimyasal yapısını daha ayrıntılı biçimde incelemiş ve bu maddenin proteinler-

¹ Prof. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootekni Bölümü, cozkose@ksu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5710-4175

KAYNAKLAR

1. Banfalvi, G. Why ribose was selected as the sugar component of nucleic acids. *DNA Cell Biology*. 2006. 3: 189-196. doi: 10.1089/dna.2006.25.189
2. Brown, T.A. Gene Cloning and DNA Analysis: An Introduction, 9th Edition. Wiley. ISBN: 978-1-394-29257-8. 2025.
3. Chaput, J.C. and Herdewijn, P. What is XNA? *Angewandte Chemie International Edition*. 2019. 58: 11570 – 11572. doi.org/10.1002/anie.201905999.
4. Fairbanks, B.D., Culver, H.R., Mavila, S. et al. Towards High-Efficiency Synthesis of Xenonucleic Acids. *Trends in Chemistry*. 2020, 2: 34-56. doi.org/10.1016/j.trechm.2019.06.004.
5. Murayama K., Yamano Y. and Asanuma, H. Functionalization of acyclic xenonucleic acid with modified nucleobases. *Polymer Journal*. 2023; 55:743–752. doi:10.1038/s41428-023-00776-7.
6. Sun Q, Pastor L, Du J, et al. A novel xenonucleic acid-mediated molecular clamping technology for early colorectal cancer screening. 2021 *PLoS ONE* 16(10): e0244332.

BÖLÜM 2

DNA REPLİKASYONU

Emin ÖZKÖSE¹

GİRİŞ

DNA'nın çifte sarmal yapısının Maurice Wilkins ve Rosalind Franklin'in X-ışınları kırınımı verilerini de kullanarak James Watson ve Francis Crick tarafından 1953 yılında modellenmesi, DNA'nın yapısının ve fonksiyonlarının anlaşılması açısından önemli bir milat noktası teşkil etmektedir. Bu modelin temelini helikal aks üzerinde saat yönünde sağa doğru sarmal oluşturmuş olan ve oligonükleotidlerin oluşturduğu iki iplikçiğin birbirini ters yönde (antiparalel) bağlanması oluşturmaktadır. Genel olarak DNA'nın B-formunu temsil eden bu bağlanmada pürin ve pirimidin bazları arasında gerçekleşen hidrojen bağlanmaları 5 karbonlu riboz şekerleri ile fosfat grupları ana omurgayı oluşturmaktadır (*bkz. Nükleik Asitler bölümü*). Döngünün iç kısmında yer alan bazlar döner merdiven şeklinde yapılanmış olan çifte sarmal DNA'da merdivenin basamaklarını oluştururken ribozlar ile fosfatların dış kısımda oluşturduğu yapı merdivenin yan tutamakları pozisyonundadırlar. Kalıtımın temelini oluşturan bu yapının hücre bölünmesine paralel olarak kendini çoğaltabilmesi doğada canlılığın devamı açısından hayati önem taşımaktadır. DNA replikasyonu olarak adlandırdığımız bu durum öncelikle çifte sarmal yapıyı oluşturan iplikçiklerin ayrışmasıyla başlamakta, kalıp olarak kullanılan bu iplikçiklerdeki genetik koda uygun yeni nükleotidlerin sentezlenmesiyle devam etmekte ve kalıp iplikçik ile yeni sentezlenmiş olan iplikçiğin birleştirilmesiyle son bulmaktadır. Hücre biyolojisi temelinde kritik öneme sahip bu işlemin gerçekleşmesinde ise çok sayıda katalizör enzim görev almaktadır.

¹ Prof. Dr. Emin Özköse, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootekni Bölümü, eozkose@ksu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5710-4175

ken yapay zekâ veya yapay zekâ tabanlı metin nesneleştirme aracından yararlanılmamıştır. Bölümün akademik içeriği ve kuramsal kurgusu tamamen yazarın özgün çalışmasına dayanmaktadır.

Bununla birlikte, bölüm içerisinde yer alan ve DNA replikasyon mekanizmalarını şematize eden Şekillerin görsel materyallerinin tasarım, modelleme ve estetik zenginleştirme süreçlerinde, yazarın belirlediği bilimsel kriterler doğrultusunda **OpenAI ChatGPT (Version 4.0)** mimarisinden faydalanılmıştır. Yapay zekâ tarafından jenerik olarak üretilen bu görsel modellerin biyolojik mekanizmaları yansıtmaya doğruluğu, yapısal bileşenleri ve akademik yazım dili ile olan uyumu yazar tarafından titizlikle kontrol edilmiş ve bilimsel geçerliliği sağlandıktan sonra metne entegre edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Khan, I., Sommers, J. A., & Brosh, R. M. Close encounters for the first time: Helicase interactions with DNA damage. *DNA Repair*. 2015; 33, 43–59. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2015.06.003>
2. Levin, B.. *Genes V*. Oxford University Press, Oxford / UK. 1994.
3. Pursell, ZF, Isoz, I., Lundström EB., et al.. Yeast DNA polymerase epsilon participates in leading-strand DNA replication. *Science*. 2007 Jul 6;317(5834):127-30. doi: 10.1126/science.1144067. PMID: 17615360; PMCID: PMC2233713.
4. Rossi R., Montecucco, A., Ciarrocchi, G et al. Functional characterization of the T4 DNA ligase: a new insight into the mechanism of action. *Nucleic Acids Research*, 1997, 25: 2106–2113, doi.org/10.1093/nar/25.11.2106.
5. Yang, W. An overview of Y-Family DNA polymerases and a case study of human DNA polymerase η . *Biochemistry*. 2014. Doi: 10.1021/bi500019s 53: 2793–2803.
6. Swan, M., Johnson, R., Prakash, L. et al. Structural basis of high-fidelity DNA synthesis by yeast DNA polymerase δ . *Natural Structural Molecular Biology*. 2009. 16, 979–986. <https://doi.org/10.1038/nsmb.1663>
7. Li, Y., Dang, N.K., He, W. et al. (2025). Pol θ -mediated end-joining uses microhomologies containing mismatches. *Nature Communications*. 2025 Jul 2;16(1):6085. doi: 10.1038/s41467-025-61258-3. PMID: 40603872; PMCID: PMC12222517. 16: 6085.
8. Gan, G., Wittschieben, J., Wittschieben, B. et al. DNA polymerase zeta (pol ζ) in higher eukaryotes. *Cell Research*. 2008. 18, 174–183 (008). doi: 10.1038/cr. 2007.117
9. Andrade, P., Martin, M.J., Juárez, R. et al. Limited terminal transferase in human DNA polymerase μ defines the required balance between accuracy and efficiency in NHEJ, *Proceeding of the National Academic Science*. U.S.A. 2009 Sep 22;106(38):16203-8. doi: 10.1073/pnas.0908492106.
10. Balakrishnan L and Bambara RA. Metabolism of Okazaki Fragments. *Cold Spring Harbor Biology Perspectives*. 2013. 5 (2) a010173. doi : 10.1101 /cshperspect. a010173. PMC 355508 . PMID 23378587
11. Engler, M.J and Richardson, C.C. DNA Ligases, in *The Enzymes*, Third Edition 1982. 15:3-29. [https://doi.org/10.1016/S1874-6047\(08\)60273-5](https://doi.org/10.1016/S1874-6047(08)60273-5)

BÖLÜM 3

TRANSKRİPSİYON (RNA SENTEZİ)

Mehmet Sait EKİNCİ¹

DNA'DAN RNA'YA

Transkripsiyon, DNA'yı oluşturan çift iplikli (zincirli) nükleotid dizisinden RNA polimeraz enzimi vasıtasıyla tek iplikli RNA dizisinin sentezlenmesi sürecidir. Başka bir deyişle, DNA dilinde yazılmış olan genetik bilginin RNA diline çevrilmesi olayı olarak ta tanımlanabilir.

Bu işlem, gen ifadesinin (ekspresyonunun) ilk aşamasıdır ve nihayetinde gen tarafından kodlanan proteinin sentezine yol açar. Bir genin biyolojik bilgisi çift sarmal DNA'nın iki polinükleotidinden sadece birisi tarafından taşınır. RNA dizisiyle birebir aynı şifreyi taşıyan iplikçiğe 'kodlayan (sense)', RNA polimerazın okuyarak tamamlayıcısını sentezlediği iplikçiğe ise 'kalıp (template/antisense)' iplikçik denir. Çünkü bu iplikçik gen ekspresyonunun ilk aşamasında RNA molekülünün sentezlenmesinde kalıp olarak rol oynar. Diğer iplikçiğe ise kodlayan (nontemplate strand veya sense (+)) denir. (Şekil 1). (1)

RNA, RNA polimeraz adı verilen enzimler tarafından her zaman çift sarmallı DNA'nın iki iplikçiğinden biri olan kalıp iplikçik (kodlamayan, template) kullanılarak sentezlenir. Sentezlenen RNA molekülüne transkript adı verilir. Sentezlenen RNA molekülü kalıp iplikçiğinin tamamlayıcısıdır ve kalıp olmayan iplikçikle (kodlayan iplikçikle) neredeyse aynıdır (Şekil 1). Tek fark, RNA'nın DNA'da bulunan timin (T) yerine bir urasil (U) içermesidir. Aynı DNA molekülü üzerinde bulunan iki gene ait kodlayıcı bölgenin aynı iplik üzerinde bulunması gerekmez. Gen dizileri genellikle kodlayan DNA iplikçiğini temsil ederler (1,2).

¹ Prof. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü, Biyometri ve Genetik AD., sekinci@ksu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-7994-0203

KAYNAKLAR

1. Brown TA. *Genetics: A molecular approach*. 2nd ed. London: Chapman & Hall;1992.
2. Winter PC, Hickey GI, Fletcher HL. *Instant notes in genetics*. BIOS Scientific Publishers; 1999.
3. Watson JD, Baker TA, Bell SP, et al. *Molecular Biology of the Gene*. 5th ed. Benjamin C, (eds). NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2004.
4. Brown TA. *Gene Cloning and DNA Analysis: An Introduction*. 9th ed. Wiley; 2025.
5. Hartwell L, Hood L, Goldberg ML, et al. *Genetics: from Genes to Genomes*. 3rd ed. Boston: McGraw Hill; 2006.
6. Primrose SB, Twyman RM. *Principles of Gene Manipulation and Genomics*. 7th ed. Oxford: Blackwell Science; 2005.
7. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. (eds). *Biochemistry*. 6th ed. New York: WH Freeman; 2006.
8. Gesteland RF, Cech TR, Atkins JF. (eds). *The RNA World*. 3rd ed. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2006.
9. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry*. 8th ed. New York: W.H. Freeman; 2021.
10. Ibba M, Soll D. Aminoacyl-tRNA synthesis. *Annual Review of Biochemistry*. 2000; 69:617–50. doi:10.1146/annurev.biochem.69.1.617
11. Bonnet A, Grosso AR, Elkaoutari A, et al. Introns Protect Eukaryotic Genomes from Transcription-Associated Genetic Instability. *Molecular Cell*. 2017; 67(4):608-621. doi:10.1016/j.molcel.2017.07.002.
12. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular biology of the cell*. 7th edn. New York: W.W. Norton & Company; 2022.
13. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, et al. *Molecular cell biology*. 9th ed. New York: W.H. Freeman; 2021.
14. Watson JD, Bake, TA, Bell SP, et al. *Molecular biology of the gene*. 7th ed. Boston: Pearson; 2014.
15. Open AI. ChatGPT (Version 4.0). <https://chat.openai.com>. 2026.

TRANSLASYON (PROTEİN SENTEZİ)

Mehmet Sait EKİNCİ¹

RNA'DAN PROTEİNE

Translasyon (çeviri) işlemi hücrenin birçok farklı unsurlarını kapsayan çok karmaşık bir sistemdir. Daha önce, transkripsiyona uğrayan bazı genlerin nihai ürünlerinin, tRNA'lar ve rRNA'lar gibi, fonksiyonel RNA molekülleri olduğu belirtilmişti. Fonksiyonel RNA'lar proteinlere çevrilmezler fakat protein sentezinde önemli rol oynarlar. Ancak hücredeki genlerin çoğu, proteinlere giden yolda aracı görevi gören mRNA molekülleri üretirler. Genlerin çoğu mRNA kodlasa da, fonksiyonel RNA'lar toplam hücresel RNA'nın en büyük kısmını oluşturur. Tipik bir ökaryotik hücrede, rRNA ve tRNA toplam RNA'nın neredeyse %95'ini oluştururken, mRNA yalnızca yaklaşık %5'ini oluşturur.

Translasyonel mekanizmanın bileşenleri ve translasyon süreci prokaryotlarda ve ökaryotlarda çok benzerdir. Prokaryotlardaki translasyonu ökaryotlardan ayıran en önemli özellik, hücrede transkripsiyon ve translasyonun gerçekleştiği yerdir. Bu iki süreç prokaryotik hücrelerde mRNA sentezi ve protein üretimi aynı bölgede yani sitoplazmada gerçekleşirken, ökaryotlarda fiziksel olarak ayrıdır. Ökaryotik hücre çekirdeğinde üretilen öncü mRNA (pre-mRNA) kapsamlı birçok işleme tabi tutulduktan sonra olgun mRNA olarak çekirdekte sitoplazmaya salınır ve orada translasyona maruz kalır (Şekil 1). Gen ekspresyonunun (ifadesinin) son aşaması olan translasyonda mRNA moleküllerinin polipeptite çevrildiği zaman genetik kod kullanılır. Ancak genetik koda uygunluk bütün işlemlerin merkezini oluşturur. Uygun tRNA molekülleri bir adaptör gibi

¹ Prof. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Zootehni Bölümü, Biyometri ve Genetik AD., sekinci@ksu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-7994-0203

özellik, hücrede transkripsiyon ve translasyonun gerçekleştiği yerdir. Prokaryotik hücrelerde mRNA sentezi (transkripsiyon) ile protein üretimi (translasyon) eş zamanlı olarak sitoplazmada meydana gelir. Ökaryotlarda ise durum daha farklıdır; çekirdekte sentezlenen öncü mRNA (pre-mRNA) kapsamlı modifikasyonlardan geçerek olgunlaşır. Ardından çekirdekten sitoplazmaya salınarak orada translasyona uğrar. Bu çeviri sürecinde, mRNA moleküllerinin polipeptit zincirlerine dönüştürülmesi için evrensel genetik kod kullanılır. Polipeptitteki amino asit sırası, mRNA üzerindeki nükleotit dizilimi tarafından belirlenir. mRNA üzerinde her bir amino asidi şifreleyen üçlü nükleotit gruplarına “kodon” adı verilir. Toplam 64 kodondan 3 tanesi durdurma (terminasyon) sinyali olup herhangi bir amino asit kodlamaz; geriye kalan 61 kodon ise farklı amino asitleri şifrelemekle görevlidir. Prokaryotlarda ve ökaryotlarda translasyon benzer mekanizma ile olur ve süreç geleneksel olarak başlatma, uzama ve sonlandırma olarak üç aşamada incelenebilir. Başlatma Ribozom alt birimlerinin mRNA’ya bağlanmasını, uzama amino asitlerin sırasıyla polipeptit zincirine eklenerek zincirin uzatılmasını ve sonlandırma ise durdurma kodonuna ulaşıldığında, yeni sentezlenen polipeptit zincirinin serbest bırakılmasını içerir.

KAYNAKLAR

1. Griffiths AJF, Wessler SR, Carroll SB, et al. *Introduction to Genetic Analysis*. 10th ed. WH Freeman and Company: New York; 2012.
2. Brown TA. *Genetics: A molecular approach*. 2nd ed. London: Chapman & Hall;1992.
3. Lewin B. *Genes VIII*. Pearson Prentice Hall Pearson Education, Inc: 2004.
4. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, et al. *Molecular cell biology*. 9th ed. New York: W.H. Freeman; 2021
5. Tamarin RH. *Principles of Genetics*, 7th Edition. The McGraw-Hill Companies; 2001
6. Cropp TA, Schultz PG. An expanding genetic code. *Trends in Genetics*. 2004; 20(12): 625–630. doi: 10.1016/j.tig.2004.09.013.
7. Pierce BA. *Genetics: A Conceptual Approach*. 4th ed, New York: WH Freeman and Company; 2012.
8. Ibba M, Soll D. Aminoacyl-tRNA synthesis. *Annual Review of Biochemistry*. 2000; 69:617–50. doi:10.1146/annurev.biochem.69.1.617
9. Crick FH. Codon—anticodon pairing: The wobble hypothesis. *Journal of Molecular Biology*. 1966; 19(2), 548–555.
10. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry*. 8th ed. New York: W.H. Freeman; 2021.
11. Andersen GR, Nissen P, Nyborg J. Elongation factors in protein biosynthesis. *Trends in Biochemical Sciences*. 2003; 28, 434–441. doi: 10.1016/S0968-0004(03)00162-2.
12. Brown TA. *Genomes 2*, 2nd ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
13. Turner P, McLennan A, Bates A, et al. *Instant notes in Molecular Biology*. 3rd ed. BIO. S Taylor & Francis Group; 2005.
14. Open AI. ChatGPT (Version 4.0). <https://chat.openai.com>. 2026.

GEN İFADESİNİN DÜZENLENMESİ

Eyyüp RENCÜZOĞULLARI¹

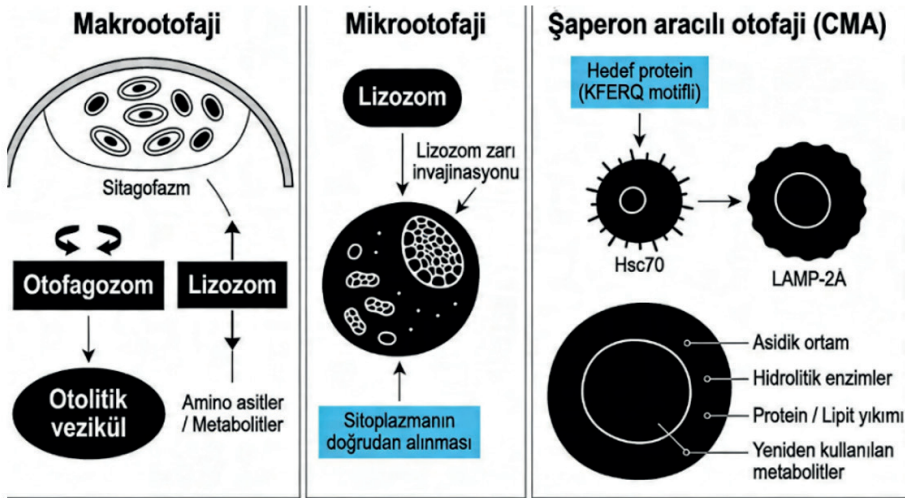
GİRİŞ

Gen ifadesinin düzenlenmesi, hücrelerin sahip oldukları genetik bilgiyi ne zaman, nerede ve ne miktarda kullanacaklarını belirleyen karmaşık bir kontrol mekanizmasıdır. Çünkü hücreler, DNA'daki bilgiyi ihtiyaca göre, doğru yerde, doğru zamanda ve uygun miktarda kullanırlar. Bu, hücrenin normal işleyişi için önemlidir. Her hücre aynı DNA dizisine sahip olmasına rağmen, farklı genlerin aktif ya da pasif hâle getirilmesi sayesinde farklı yapı ve görevler kazanır. Bu düzenleme; büyüme, gelişme, hücre farklılaşması ve çevresel değişimlere uyum gibi hayati süreçlerde önemli rol oynar. Gen ifadesi; transkripsiyon, translasyon ve bunların öncesi ile sonrasındaki aşamalarda çeşitli mekanizmalarla kontrol edilir. Ayrıca DNA dizisini değiştirmeden genlerin çalışmasını etkileyen epigenetik düzenlemeler de bu sürecin önemli bir parçasını oluşturur.

Prokaryotlar gen ifadesini, hızlı ve enerji tasarrufu olacak şekilde çoğunlukla transkripsiyon düzeyinde kontrol ederler. Yani bir genin RNA'ya çevrilip çevrilmeyeceğine karar vererek düzenleme yaparlar. Dolayısıyla prokaryotlar ihtiyaç duydukları ürünün genini açarak, aynı şekilde ihtiyaç duymadığı ürünün genini kapatarak düzenleme yapar. Fakat ökaryot hücreler gen ifadesini, prokaryotlara göre çok daha karmaşık ve çok aşamalı şekilde düzenler. Çünkü, ökaryotlar prokaryotlarla kıyaslanamayacak kadar karmaşık gen yapısına ve bu genleri sitoplazmadan ayıran çekirdek yapısına sahiptirler. Ökaryotlar transkripsiyonu çekirdekte, fakat translasyonu sitoplazmada gerçekleştirir. Dolayısıyla ökaryot-

¹ Prof. Dr., Adıyaman Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ve Genetik AD., erencuzogullari@adiyaman.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5206-6421

zoma taşınması yoluyla yıkım gerçekleştirir. Lizozomlar asidik ortamda çalışan çok sayıda hidrolitik enzim içerir ve bu enzimler proteinleri, lipidleri ve diğer makromolekülleri parçalayarak hücre için yeniden kullanılabilir metabolitler üretir (63). Bu sistem, özellikle uzun ömürlü proteinlerin ve agregatlaşmış ya da yanlış katlanmış proteinlerin uzaklaştırılmasında kritik rol oynar. Dolayısıyla hücresel homeostazın korunması, stres yanıtı ve enerji dengesi açısından büyük önem taşır. Otofaji-lizozomal yolun bozulması ise protein birikimi ve toksisiteye yol açarak özellikle nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (64,65).



Şekil 15. Otofaji-lizozom yolu ile protein yıkımı. Makrotofajide sitoplazmik bileşenler çift zarlı otofagozomlar içine alınarak lizozomlarla birleşir ve içerik hidrolitik enzimlerle parçalanır. Mikrotofajide lizozom zarı invajinasyon yaparak sitoplazmayı doğrudan içeri alır. Şaperon aracılı otofajide (CMA) ise KFERQ motifli hedef proteinler Hsc70 tarafından tanınır ve LAMP-2A reseptörü aracılığıyla lizozoma taşınarak asidik ortamda yıkılır. Kaynak: Perplexity Pro ile oluşturulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Reznikoff WS. *The lactose operon-controlling elements: a complex paradigm*. Mol Microbiol. 1992;6(17):2419-22. doi: 10.1111/j.1365-2958.1992.tb01416.x.
2. Sanganeria T, Bordon B. *Genetics, Inducible Operon*. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564361/>
3. Clug WS, Cumming MR, Spencer C. *Genetik Kavramlar*. Cihan Öner Çev. Ed. Ankara: Nobel Yayınları; 2011

4. de Gunzburg J. *Mode of action of cyclic amp in prokaryotes and eukaryotes, CAP and cAMP-dependent protein kinases*. Biochimie. 1985;67(6):563-82. doi: 10.1016/s0300-9084(85)80196-6
5. Passner JM, Schultz SC, Steitz TA. *Modeling the cAMP-induced allosteric transition using the crystal structure of CAP-cAMP at 2.1 Å resolution*. J Mol Biol. 2000 Dec 15;304(5):847-59. doi: 10.1006/jmbi.2000.4231. PMID: 11124031
6. Merino E, Jensen RA, Yanofsky C. *Evolution of bacterial trp operons and their regulation*. Curr Opin Microbiol. 2008;11(2):78-86. doi: 10.1016/j.mib.2008.02.005
7. Topaktaş M. Genetik. 2.basım. Ankara: Nobel Yayınları; 2021.
8. Bédard AV, Hien EDM, Lafontaine DA. *Riboswitch regulation mechanisms: RNA, metabolites and regulatory proteins*. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech. 2020;1863(3):194501. doi: 10.1016/j.bbagr.2020.194501
9. Mandal M, Lee M, Barrick JE, Weinberg Z, Emilsson GM, Ruzzo WL, Breaker RR. *A glycine-dependent riboswitch that uses cooperative binding to control gene expression*. Science. 2004;306:275-279
10. Mccown PJ, Corbino KA, Stav S, Sherlock ME, Breaker RR. *Riboswitch diversity and distribution*. RNA. 2017; 23:995-1011
11. Serganov A, Nudler E. *A decade of riboswitches*. Cell. 2013;152:17-24
12. Panne D. *The enhanceosome*. Curr Opin Struct Biol. 2008;18(2):236-42. doi: 10.1016/j.sbi.2007.12.002.
13. Halfon MS. *Silencers, Enhancers, and the Multifunctional Regulatory Genome*. Trends Genet. 2020;36(3):149-151. doi: 10.1016/j.tig.2019.12.005
14. Niessing D, Blanke S, Jäckle H. *Bicoid associates with the 5'-cap-bound complex of caudal mRNA and represses translation*. Genes Dev. 2002;16(19):2576-82
15. Passmore LA, Collier J. *Roles of mRNA poly(A) tails in regulation of eukaryotic gene expression*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2022;23(2):93-106. doi: 10.1038/s41580-021-00417-y
16. Chen CY, Shyu AB. *Mechanisms of deadenylation-dependent decay*. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2011 Mar-Apr;2(2):167-83. doi: 10.1002/wrna.40. Epub 2010 Sep 15. PMID: 21957004; PMCID: PMC3624885.
17. Li L, Chang SS, Liu Y. *RNA interference pathways in filamentous fungi*. Cell Mol Life Sci. 2010;67(22):3849-63. doi: 10.1007/s00018-010-0471-y
18. Agrawal N, Dasaradhi PV, Mohammed A, Malhotra P, Bhatnagar RK, Mukherjee SK. *RNA interference: biology, mechanism, and applications*. Microbiol Mol Biol Rev. 2003;67(4):657-85. doi: 10.1128/MMBR.67.4.657-685.2003
19. Halder K, Chaudhuri A, Abidin MZ, Majee M, Datta A. *RNA Interference for Improving Disease Resistance in Plants and Its Relevance in This Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Dominated Era in Terms of dsRNA-Based Biopesticides*. Front Plant Sci. 2022;13:885128. doi: 10.3389/fpls.2022.885128
20. Bofill-De Ros X, Vang Ørom UA. *Recent progress in miRNA biogenesis and decay*. RNA Biology. 2004;21(1):36-43. <https://doi.org/10.1080/15476286.2023.2288741>
21. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. *Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation*. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:402. doi: 10.3389/fendo.2018.00402
22. Wilson RC, Doudna JA. *Molecular mechanisms of RNA interference*. Annu Rev Biophys. 2013;42:217-39. doi: 10.1146/annurev-biophys-083012-130404
23. Akkoç AN, Toplu N. *RNA Interferens (RNAi)*. Animal Health Prod and Hyg. 2017;6(1):468-476
24. Bender O, Çelebi E, Atalay A. *RNA İnterferans ve Güncel Klinik Uygulamaları, RNA Interference and Current Clinical Applications: Review*, Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2016;36(1):53-60 doi: 10.5336/medsci.2015-49055

25. Dağeri A, Güz N, Gürkan MO. Böceklerle mücadelede yeni bir strateji: RNA interferans A new approach to insect pest management: interference RNA. *Türk. entomol. bült.* 2012;2(3):223-230.
26. Gündoğdu R, Çelik V. *RNA interferens (RNAi)*. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2009;25(1-2):34-47
27. Gebauer F, Hentze MW. *Molecular mechanisms of translational control*. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2004;5:827-835
28. Hinnebusch AG, Lorsch JR. *The mechanism of eukaryotic translation initiation: new insights and challenges*. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(10):a011544. doi: 10.1101/cshperspect.a011544
29. Nandagopal N, Roux PP. *Regulation of global and specific mRNA translation by the mTOR signaling pathway*. *Translation (Austin)*. 2015;3(1):e983402. doi: 10.4161/21690731.2014.983402
30. Grüner S, Weber R, Peter D, Chung MY, Igreja C, Valkov E, Izaurralde E. *Structural motifs in eIF4G and 4E-BPs modulate their binding to eIF4E to regulate translation initiation in yeast*. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(13):6893-6908. doi: 10.1093/nar/gky542
31. Wu X, Brewer G. *The regulation of mRNA stability in mammalian cells: 2.0*. *Gene*. 2012;500(1):10-21. doi: 10.1016/j.gene.2012.03.021
32. Kim B, Seol J, Kim YK, Lee JB. *Single-molecule visualization of mRNA circularization during translation*. *Exp Mol Med*. 2023;55(2):283-289. doi: 10.1038/s12276-023-00933-1
33. Nelson MR, Leidal AM, Smibert CA. *Drosophila Cup is an eIF4E-binding protein that functions in Smaug-mediated translational repression*. *EMBO J*. 2004;23(1):150-9. doi: 10.1038/sj.emboj.7600026
34. Colombero C, Remy D, Antoine-Bally S, Macé AS, Monteiro P, ElKhatib N, Fournier M, Dahmani A, Montaudon E, Montagnac G, Marangoni E, Chavrier P. *mTOR Repression in Response to Amino Acid Starvation Promotes ECM Degradation Through MT1-MMP Endocytosis Arrest*. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(17):e2101614. doi: 10.1002/advs.202101614
35. Rong L, Livingstone M, Sukarieh R, Petroulakis E, Gingras AC, Crosby K, Smith B, Polakiewicz RD, Pelletier J, Ferraiuolo MA, Sonenberg N. *Control of eIF4E cellular localization by eIF4E-binding proteins, 4E-BPs*. *RNA*. 2008;14(7):1318-27. doi: 10.1261/rna.950608
36. Paraskeva E, Gray NK, Schläger B, Wehr K, Hentze MW. *Ribosomal pausing and scanning arrest as mechanisms of translational regulation from cap-distal iron-responsive elements*. *Mol Cell Biol*. 1999;19(1):807-16. doi: 10.1128/MCB.19.1.807
37. Menotti E, Henderson BR, Kühn LC. *Translational regulation of mRNAs with distinct IRE sequences by iron regulatory proteins 1 and 2*. *J Biol Chem*. 1998;273(3):1821-4. doi: 10.1074/jbc.273.3.1821
38. Gosselin P, Oulhen N, Jam M, Ronzca J, Cormier P, Czjzek M, Cosson B. *The translational repressor 4E-BP called to order by eIF4E: new structural insights by SAXS*. *Nucleic Acids Res*. 2011;39(8):3496-503. doi: 10.1093/nar/gkq1306
39. Penalva LO, Sánchez L. *RNA binding protein sex-lethal (Sxl) and control of Drosophila sex determination and dosage compensation*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003;67(3):343-59, table of contents. doi: 10.1128/MMBR.67.3.343-359.2003
40. Nandagopal N, Roux PP. *Regulation of global and specific mRNA translation by the mTOR signaling pathway*. *Translation (Austin)*. 2015;3(1):e983402. doi: 10.4161/21690731.2014.983402
41. Wilkie GS, Dickson KS, Gray NK. *Regulation of mRNA translation by 5'- and 3'-UTR-binding factors*. *Trends Biochem Sci*. 2003;28(4):182-8. doi: 10.1016/S0968-0004(03)00051-3
42. Li Z, Li S, Luo M, Jhong JH, Li W, Yao L, Pang Y, Wang Z, Wang R, Ma R, Yu J, Huang Y, Zhu X, Cheng Q, Feng H, Zhang J, Wang C, Hsu JB, Chang WC, Wei FX, Huang HD, Lee TY. *dbP-TM in 2022: an updated database for exploring regulatory networks and functional associations of protein post-translational modifications*. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D471-D479. doi:

- 10.1093/nar/gkab1017
43. Schofield LC, Dialpuri JS, Murshudov GN, Agirre J. *Post-translational modifications in the Protein Data Bank*. Acta Crystallogr D Struct Biol. 2024;80(Pt 9):647-660. doi: 10.1107/S2059798324007794
 44. Qin W, Ugur E, Mulholland CB, Bultmann S, Solovei I, Modic M, Smets M, Wierer M, Forné I, Imhof A, Cardoso MC, Leonhardt H. *Phosphorylation of the HP1 β hinge region sequesters KAP1 in heterochromatin and promotes the exit from naïve pluripotency*. Nucleic Acids Res. 2021;49(13):7406-7423. doi: 10.1093/nar/gkab548
 45. Małecki JM, Davydova E, Falnes PØ. *Protein methylation in mitochondria*. J Biol Chem. 2022;298(4):101791. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101791
 46. Wang YC, Huang SH, Chang CP, Li C. *Identification and Characterization of Glycine- and Arginine-Rich Motifs in Proteins by a Novel GAR Motif Finder Program*. Genes (Basel). 2023;14(2):330. doi: 10.3390/genes14020330
 47. Bruick RK, McKnight SL. *A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF*. Science. 2001;294(5545):1337-40. doi: 10.1126/science.1066373
 48. Ismail HD, Newman RH, Kc DB. *RF-Hydroxysite: a random forest based predictor for hydroxylation sites*. Mol Biosyst. 2016;12(8):2427-35. doi: 10.1039/c6mb00179c
 49. Varma S, Orgel JPRO, Schieber JD. *Contrasting Local and Macroscopic Effects of Collagen Hydroxylation*. Int J Mol Sci. 2021;22(16):9068. doi: 10.3390/ijms22169068
 50. Strocchi S, Reggiani F, Gobbi G, Ciarrocchi A, Sancisi V. *The multifaceted role of EGLN family prolyl hydroxylases in cancer: going beyond HIF regulation*. Oncogene. 2022;41(29):3665-3679. doi: 10.1038/s41388-022-02378-8
 51. Garrido Ruiz D, Sandoval-Perez A, Rangarajan AV, Gunderson EL, Jacobson MP. *Cysteine Oxidation in Proteins: Structure, Biophysics, and Simulation*. Biochemistry. 2022;61(20):2165-2176. doi: 10.1021/acs.biochem.2c00349
 52. Chandran S, Binninger D. *Role of Oxidative Stress, Methionine Oxidation and Methionine Sulfoxide Reductases (MSR) in Alzheimer's Disease*. Antioxidants (Basel). 2023;13(1):21. doi: 10.3390/antiox13010021
 53. Varki A, Cummings RD, Esko JD, Stanley P, Hart GW, Aebi M, Mohnen D, Kinoshita T, Packer NH, Prestegard JH, Schnaar RL, Seeberger PH, editors. *Essentials of Glycobiology (Internet)*. 4th ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2022
 54. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. *Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19*. Acta Pharmacol Sin. 2020;41(9):1141-1149. doi: 10.1038/s41401-020-0485-4.
 55. Tanaka K, Mizushima T, Saeki Y. *The proteasome: molecular machinery and pathophysiological roles*. Biol Chem. 2012;393(4):217-34. doi: 10.1515/hsz-2011-0285
 56. Waibl F, Liedl KR, Rupp B. *Correcting cis-trans-transgressions in macromolecular structure models*. FEBS J. 2022;289(10):2793-2804. doi: 10.1111/febs.15884
 57. Hu M, He F, Thompson EW, Ostrikov KK, Dai X. *Lysine Acetylation, Cancer Hallmarks and Emerging Onco-Therapeutic Opportunities*. Cancers (Basel). 2022;14(2):346. doi: 10.3390/cancers14020346.
 58. Varland S, Silva RD, Kjosås I, Faustino A, Bogaert A, Billmann M, Boukhatmi H, Kellen B, Costanzo M, Drazic A, Osberg C, Chan K, Zhang X, Tong AHY, Andreazza S, Lee JJ, Nedyalkova L, Ušaj M, Whitworth AJ, Andrews BJ, Moffat J, Myers CL, Gevaert K, Boone C, Martinho RG, Arnesen T. *N-terminal acetylation shields proteins from degradation and promotes age-dependent motility and longevity*. Nat Commun. 2023;14(1):6774. doi: 10.1038/s41467-023-42342-y
 59. Deshaies RJ. *Proteotoxic crisis, the ubiquitin-proteasome system, and cancer therapy*. BMC Biol. 2014;12:94. doi: 10.1186/s12915-014-0094-0

60. Finley D. *Recognition and processing of ubiquitin-protein conjugates by the proteasome*. Annu Rev Biochem. 2009;78:477-513. doi: 10.1146/annurev.biochem.78.081507.101607
61. Saeki Y. *Ubiquitin recognition by the proteasome*. J Biochem. 2017;161(2):113-124. doi: 10.1093/jb/mvw091. PMID: 28069863
62. Ghosh S, Ramadas B, Manna D. *Targeted protein degradation using the lysosomal pathway*. RSC Med Chem. 2022;13(12):1476-1494. doi: 10.1039/d2md00273f
63. Yamamoto H, Matsui T. *Molecular Mechanisms of Macroautophagy, Microautophagy, and Chaperone-Mediated Autophagy*. J Nippon Med Sch. 2024;91(1):2-9. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2024_91-102
64. Tuğrul B, Balcan E, Gürcü B. *Otofaji ve Kanser Autophagy and Cancer*. CBU-SBED. 2023;10(2):155-160.
65. Martini-Stoica H, Xu Y, Ballabio A, Zheng H. *The Autophagy-Lysosomal Pathway in Neurodegeneration: A TFEB Perspective*. Trends Neurosci. 2016;39(4):221-234. doi: 10.1016/j.tins.2016.02.002.

GİRİŞ

İnsan vücudundaki yaklaşık 200 farklı hücre tipinin tamamı aynı DNA dizisine sahiptir; bir nöron ile bir hepatosit arasındaki uçurum, genetik şifrede değil, bu şifrenin nasıl okunduğunda gizlidir. Tek yumurta ikizleri genetik olarak neredeyse özdeş olmalarına rağmen farklı hastalıklara yakalanabilir, farklı metabolik profiller sergileyebilir. Bu gözlemler bizi DNA'nın ötesine, gen ifadesini yöneten ikinci bir katmana götürür: epigenetik.

Epigenetik (Yunanca *epi* = üzerinde), DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ifadesinde meydana gelen ve hücre bölünmeleriyle kalıtılabilen değişiklikleri inceler (1). Kavram, 1942'de Conrad Waddington tarafından genotip ile fenotip arasındaki gelişimsel süreçleri tanımlamak için ortaya atılmıştır (2). Waddington'ın ünlü “epigenetik peyzaj” metaforu-bir topun vadi boyunca yuvarlanırken farklı yollara sapması-hücrelerin aynı genetik başlangıçtan nasıl farklı kaderlere yöneldiğini görselleştirir. Günümüzde epigenetik, embriyonik gelişim, hücre farklılaşması, genomik damgalama (imprinting) ve X kromozomu inaktivasyonu gibi temel biyolojik süreçlerin yanı sıra kanser, nörogelişimsel bozukluklar ve metabolik hastalıkların patogenezinde de kilit rol oynamaktadır (3). Bu bölümde, epigenetik düzenlemenin moleküler temelleri, gelişimsel süreçlerdeki rolleri, hastalıklarla ilişkisi ve güncel tedavi yaklaşımları ele alınacaktır.

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootehni Bölümü, bdozcan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9198-656X

² Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, hasanbasriila@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3221-8587

- » **Tek hücre epigenomiği** ile hücreler arası epigenetik heterojenitenin haritalandırılması ve hastalık mekanizmalarının daha derin anlaşılması (140).
- » **Yapay zekâ ve makine öğrenimi** ile epigenetik verilerin entegrasyonu ve karmaşık hastalık risk modellerinin geliştirilmesi (141).
- » **Epigenetik yaşlanma tersine çevirme** stratejilerinin (yaşlanmayı geciktirici veya geri döndürücü müdahaleler) klinik deneylerde test edilmesi (142).
- » **Epigenetik ilaçların** solid tümörler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi zorlu alanlarda etkinliğinin kanıtlanması (83).

Sonuç olarak, epigenetik sadece genetik ile çevre arasındaki bir köprü değil, aynı zamanda insan sağlığı ve hastalıklarının anlaşılmasında ve tedavisinde yeni bir paradigmanın temel taşıdır. Epigenetik değişikliklerin geri dönüşümlü doğası, bireylerin kendi epigenetik kaderlerini şekillendirme potansiyeli sunmakta ve tıbbın reaktif yaklaşımdan proaktif, öngörücü ve kişiselleştirilmiş bir modele evrilmesine katkı sağlamaktadır. Bu bölümde sunulan bilgilerin, okuyuculara epigenetiğin temel prensipleri, güncel uygulamaları ve gelecek vizyonu hakkında kapsamlı bir perspektif kazandırması amaçlanmıştır.

Üretken Yapay Zekâ (ÜYZ) Beyanı

Bu bölümün hazırlanması sürecinde, yazarlar tarafından dil düzenleme, KAYNAKLAR biçimlendirme ve metin akışının optimize edilmesi amacıyla üretici yapay zekâ (Claude, Anthropic) aracından yardım alınmıştır. Yapay zekâ, içerik üretimi, özet çıkarma veya bilimsel yorumlama gibi temel akademik katkılar sağlamamış; yalnızca yazarların belirlediği taslak, anahtar kavramlar ve kaynak listesi doğrultusunda metnin düzenlenmesine ve biçimlendirilmesine destek olmuştur.

Metin içindeki tüm bilimsel ifadeler, klinik veriler, mekanizma açıklamaları ve kaynak atıfları, yazarlar tarafından özgün literatür taranarak doğrulanmıştır. Yapay zekâ, yazar olarak kabul edilmemiştir; bölümün bilimsel içeriği, doğruluğu ve orijinallliği ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir. Kaynakların güncelliği ve atıf uygunluğu, yayın öncesinde yazarlar tarafından titizlikle kontrol edilmiştir.

Bu beyan, akademik etik ilkelerine uygun olarak, yapay zekâ kullanımının şeffaf bir şekilde raporlanması amacıyla hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhatter R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev.* 2009;23(7):781-3.
2. Waddington CH. The epigenotype. *Endeavour.* 1942;1:18-20.
3. Feinberg AP. The key role of epigenetics in human disease prevention and mitigation. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1323-34.

4. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet.* 2016;17(8):487-500.
5. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(1):23-38.
6. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet.* 2012;13(7):484-92.
7. Wu X, Zhang Y. TET-mediated active DNA demethylation: mechanism, function and beyond. *Nat Rev Genet.* 2017;18(9):517-34.
8. Luger K, Mäder AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature.* 1997;389(6648):251-60.
9. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.* 2011;21(3):381-95.
10. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science.* 2001;293(5532):1074-80.
11. Shahbazian MD, Grunstein M. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:75-100.
12. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:145-66.
13. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009;136(2):215-33.
14. Brockdorff N, Bowness JS, Wei G. Progress toward understanding chromosome silencing by Xist RNA. *Genes Dev.* 2020;34(11-12):733-44.
15. Roundtree IA, Evans ME, Pan T, He C. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation. *Cell.* 2017;169(7):1187-200.
16. Clapier CR, Iwasa J, Cairns BR, Peterson CL. Mechanisms of action and regulation of ATP-dependent chromatin-remodelling complexes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(7):407-22.
17. Dixon JR, Selvaraj S, Yue F, et al. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions. *Nature.* 2012;485(7398):376-80.
18. Laird PW. Principles and challenges of genome-wide DNA methylation analysis. *Nat Rev Genet.* 2010;11(3):191-203.
19. Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature.* 2009;462(7271):315-22.
20. Meissner A, Gnirke A, Bell GW, et al. Reduced representation bisulfite sequencing for comparative high-resolution DNA methylation analysis. *Nucleic Acids Res.* 2005;33(18):5868-77.
21. Johnson DS, Mortazavi A, Myers RM, Wold B. Genome-wide mapping of in vivo protein-DNA interactions. *Science.* 2007;316(5830):1497-502.
22. Kaya-Okur HS, Wu SJ, Codomo CA, et al. CUT&Tag for efficient epigenomic profiling of small samples and single cells. *Nat Commun.* 2019;10(1):1930.
23. Buenrostro JD, Giresi PG, Zaba LC, Chang HY, Greenleaf WJ. Transposition of native chromatin for fast and sensitive epigenomic profiling of open chromatin, DNA-binding proteins and nucleosome position. *Nat Methods.* 2013;10(12):1213-8.
24. Buenrostro JD, Wu B, Chang HY, Greenleaf WJ. ATAC-seq: a method for assaying chromatin accessibility genome-wide. *Curr Protoc Mol Biol.* 2015;109:21.29.1-9.
25. Bartolomei MS, Ferguson-Smith AC. Mammalian genomic imprinting. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(7):a002592.
26. Tucci V, Isles AR, Kelsey G, Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting and physiological processes in mammals. *Cell.* 2019;176(5):952-65.
27. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012;14(1):10-26.
28. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature.* 1961;190:372-3.

29. Galupa R, Heard E. X-chromosome inactivation: a crossroads between chromosome architecture and gene regulation. *Annu Rev Genet.* 2018;52:535-66.
30. da Rocha ST, Heard E. Novel players in X inactivation: insights into Xist-mediated gene silencing and chromosome organization. *FEBS Lett.* 2017;591(15):2241-54.
31. Lyon MF. X-chromosome inactivation and the location and expression of X-linked genes. *Am J Hum Genet.* 1988;42(1):8-16.
32. Heard E, Martienssen RA. Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell.* 2014;157(1):95-109.
33. Skinner MK. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod Toxicol.* 2008;25(1):2-6.
34. Nilsson EE, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ Epigenet.* 2015;1(1):dvv002.
35. Skinner MK. Environmental epigenetics and a unified theory of the molecular aspects of evolution: a neo-Lamarckian concept that facilitates neo-Darwinian evolution. *Genome Biol Evol.* 2015;7(5):1296-302.
36. Horsthemke B. A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Nat Commun.* 2018;9(1):2973.
37. Potabattula R, Dittrich M, Böck J, et al. Allele-specific DNA methylation and its interplay with genetic variation. *Genes (Basel).* 2020;11(9):1026.
38. Hammoud SS, Nix DA, Zhang H, et al. Distinctive chromatin in human sperm packages genes for embryo development. *Nature.* 2009;460(7254):473-8.
39. Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, et al. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci.* 2014;17(5):667-9.
40. Morgan HD, Sutherland HG, Martin DI, Whitelaw E. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet.* 1999;23(3):314-8.
41. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol.* 2003;23(15):5293-300.
42. Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG. Diet-induced hypermethylation at agouti viable yellow is not inherited transgenerationally through the female. *FASEB J.* 2007;21(12):3380-5.
43. Skinner MK, Haque CG, Nilsson E, et al. Environmentally induced transgenerational epigenetic inheritance of disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;361(1-2):3-12.
44. Manikkam M, Haque MM, Guerrero-Bosagna C, et al. Pesticide induced epigenetic transgenerational inheritance of disease and sperm epimutations. *PLoS One.* 2012;7(5):e36149.
45. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(44):17046-9.
46. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet.* 2009;18(21):4046-53.
47. Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G, et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(2):159-66.
48. Bird A. Transgenerational epigenetic inheritance: a critical perspective. *Front Epigenet Epigenomics.* 2024;2:1387962.
49. Whitelaw E, Whitelaw NC. Transgenerational epigenetic inheritance in health and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2008;18(3):273-9.
50. Hanson MA, Skinner MK. Developmental origins of epigenetic transgenerational inheritance. *Environ Epigenet.* 2016;2(1):dvw002.
51. Skinner MK, Nilsson EE. Role of environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance in evolutionary biology: Unified Evolution Theory. *Environ Epigenet.* 2021;7(1):dvab012.
52. Klosin A, Lehner B. Mechanisms, timescales and principles of trans-generational epigenetic

- inheritance in animals. *Curr Opin Genet Dev*. 2016;36:41-49.
53. Korolenko A, Skinner MK. Generational stability of epigenetic transgenerational inheritance facilitates adaptation and evolution. *Epigenetics*. 2024;19(1):2380929.
 54. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1148-59.
 55. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature*. 1983;301(5895):89-92.
 56. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007;128(4):683-92.
 57. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2042-54.
 58. Baylin SB, Jones PA. Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(9):a019505.
 59. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*. 2012;150(1):12-27.
 60. Marks PA, Breslow R. Dimethyl sulfoxide to vorinostat: development of this histone deacetylase inhibitor as an anticancer drug. *Nat Biotechnol*. 2007;25(1):84-90.
 61. Chase A, Cross NC. Aberrations of EZH2 in cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(9):2613-8.
 62. Margueron R, Reinberg D. The Polycomb complex PRC2 and its mark in life. *Nature*. 2011;469(7330):343-9.
 63. Kooistra SM, Helin K. Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(5):297-311.
 64. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(11):857-66.
 65. Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature*. 2012;482(7385):347-55.
 66. Kadoch C, Hargreaves DC, Hodges C, et al. Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy. *Nat Genet*. 2013;45(6):592-601.
 67. Brown R, Curry E, Magnani L, et al. Poised epigenetic states and acquired drug resistance in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(11):747-53.
 68. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet*. 1999;23(2):185-8.
 69. Nan X, Campoy FJ, Bird A. MeCP2 is a transcriptional repressor with abundant binding sites in genomic chromatin. *Cell*. 1997;88(4):471-81.
 70. Chahrouh M, Jung SY, Shaw C, et al. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science*. 2008;320(5880):1224-9.
 71. Guy J, Gan J, Selfridge J, et al. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science*. 2007;315(5815):1143-7.
 72. Coffee B, Keith K, Albizua I, et al. Histone modifications depict an aberrantly heterochromatinized FMR1 gene in fragile X syndrome. *Am J Hum Genet*. 2002;71(4):923-32.
 73. Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, et al. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell*. 2011;146(2):247-61.
 74. Zovkic IB, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in memory formation. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):67-81.
 75. Lillycrop KA, Burdge GC. Maternal diet as a modifier of offspring epigenetics. *J Dev Orig Health Dis*. 2015;6(2):88-95.
 76. Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, et al. DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2014;383(9933):1990-8.
 77. Ling C, Rönn T. Epigenetic markers in type 2 diabetes: a review. *Diabetologia*. 2015;58(5):942-52.
 78. Yang BT, Dayeh TA, Volkov PA, et al. Increased DNA methylation and decreased exp-

- ression of PDX-1 in pancreatic islets from patients with type 2 diabetes. *Mol Endocrinol*. 2012;26(7):1203-12.
79. Chen Q, Yan M, Cao Z, et al. Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science*. 2016;351(6271):397-400.
 80. Zaina S, Heyn H, Carmona FJ, et al. DNA methylation in atherosclerosis. *Epigenomics*. 2012;4(6):663-72.
 81. Liang M, Cowley AW, Mattson DL, et al. Epigenomics of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(4):322-8.
 82. Dai E, Zhang Y, Yang S, et al. Epigenetic drug discovery: progress, challenges and opportunities. *Trends Pharmacol Sci*. 2024;45(1):1-16.
 83. Bates SE. Epigenetic therapies in cancer: a new era. *Cancer J*. 2020;26(4):297-303.
 84. Nepali K, Liou JP. Recent developments in epigenetic cancer therapeutics: clinical advancement and emerging trends. *J Biomed Sci*. 2021;28(1):27.
 85. Kazzi C, El-Ghazaly M, Hamzah S, et al. Epigenetic drugs in solid tumors: a review of clinical studies. *Cancer Treat Rev*. 2024;128:102759.
 86. Jones PA, Issa JP, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nat Rev Genet*. 2016;17(10):630-41.
 87. Kaminskas E, Farrell A, Abraham S, et al. Approval summary: azacitidine for treatment of myelodysplastic syndrome subtypes. *Clin Cancer Res*. 2005;11(10):3604-8.
 88. Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer*. 2008;123(1):8-13.
 89. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006;106(8):1794-803.
 90. Issa JP, Roboz G, Rizzieri D, et al. Safety and tolerability of guadecitabine (SGI-110) in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, dose-escalation phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1099-110.
 91. Gore SD, Fenaux P, Santini V, et al. A phase III randomized study of 5-azacitidine vs conventional care regimens in older patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2011;118(21):5719-25.
 92. Marks PA. Histone deacetylase inhibitors: a chemical genetics approach to understanding cellular functions. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1799(10-12):717-25.
 93. Grant C, Rahman F, Piekarz R, et al. Romidepsin: a new therapy for cutaneous T-cell lymphoma and a potential therapy for solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007;7(10):1375-84.
 94. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4485-91.
 95. VanderMolen KM, McCulloch W, Pearce CJ, et al. Romidepsin (Istodax, NSC 630176, FR901228, FK228, depsipeptide): a natural product recently approved for cutaneous T-cell lymphoma. *J Antibiot*. 2011;64(8):525-31.
 96. Campbell P, Thomas CM, Mincer F, et al. Belinostat: a new HDAC inhibitor for the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *Drugs Today*. 2015;51(8):479-86.
 97. Piekarz RL, Frye R, Prince HM, et al. Belinostat in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: results from a phase 2 study. *Blood*. 2015;126(23):2496-503.
 98. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1195-206.
 99. Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, et al. Panobinostat for the treatment of multiple myelo-

- ma. Clin Cancer Res. 2015;21(21):4767-73.
100. Shi Y, Dong M, Hong X, et al. Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2015;26(8):1766-71.
101. Cheng Y, Chen H, Liu X, et al. EZH2: an emerging therapeutic target in cancer. Am J Cancer Res. 2019;9(7):1346-61.
102. Hoy SM. Tazemetostat: first approval. Drugs. 2020;80(5):513-21.
103. Morschhauser F, Salles G, McKay P, et al. Tazemetostat in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the phase 2 EZH-202 study. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):8000.
104. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. N Engl J Med. 2018;378(25):2386-98.
105. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood. 2017;130(6):722-31.
106. Lucas J, Abedin S, Basu S, et al. Emerging epigenetic therapies in cancer: clinical updates. Oncotarget. 2024;15:1-15.
107. Rambaldi A, Iurlo A, Vannucchi AM, et al. Givinostat in polycythemia vera: a phase 2 study. Blood. 2022;140(Suppl 1):1387-8.
108. Garcia-Manero G, Fenaux P, Al-Kali A, et al. Pracinostat plus azacitidine in elderly patients with acute myeloid leukemia: a phase 2 study. Blood. 2019;134(Suppl 1):3833.
109. Ribrag V, Kim WS, Bouabdallah R, et al. Abexinostat in patients with relapsed/refractory lymphoma: results from a phase 1/2 study. Blood. 2017;130(Suppl 1):2789.
110. Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, et al. Selective inhibition of BET bromodomains. Nature. 2010;468(7327):1067-73.
111. Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME, et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc. Cell. 2011;146(6):904-17.
112. Mascarenhas J, Verstovsek S, Harrison CN, et al. CPI-0610 in myelofibrosis: a phase 2 study. Blood. 2022;140(Suppl 1):112-3.
113. McGraw K, Kessler D, Feng X, et al. Tranylcypromine in acute myeloid leukemia: a phase 1 study. Blood. 2016;128(22):1641.
114. Fong K, Bolden JE, McKenna A, et al. GSK3326595 in patients with advanced solid tumors: a phase 1 study. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):3568.
115. Wrangle J, Wang W, Koch A, et al. Alterations of immune response to PD-1 blockade by azacitidine in patients with advanced NSCLC. Cancer Immunol Res. 2013;1(6):397-405.
116. Kirschbaum M, Frankel P, Popplewell L, et al. Vorinostat plus azacitidine in patients with relapsed/refractory lymphoma: a phase 1 study. Blood. 2014;124(21):1759.
117. Hilton IB, D'Ippolito AM, Vockley CM, et al. Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers. Nat Biotechnol. 2015;33(5):510-7.
118. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science. 2012;337(6096):816-21.
119. Kearns NA, Pham H, Tabak B, et al. Functional annotation of native enhancers with a Cas9-histone demethylase fusion. Nat Methods. 2015;12(5):401-3.
120. Kelly TK, De Carvalho DD, Jones PA. Epigenetic modifications as therapeutic targets. Nat Biotechnol. 2010;28(10):1069-78.
121. Mair R, Treiber D, Lenz G. Epigenetic therapies in solid tumors: current status and future directions. J Clin Oncol. 2023;41(8):1550-61.
122. Gems D, Virk RS, de Magalhães JP. Epigenetic clocks and programmatic aging. Ageing Res Rev. 2024;101:102546.
123. Liang R, Tang Q, Chen J, Zhu L. Epigenetic Clocks: Beyond Biological Age, Using the Past to

- Predict the Present and Future. *Aging Dis.* 2024; doi:10.14336/AD.2024.1495.
124. Kusters CDJ, Horvath S. Quantification of Epigenetic Aging in Public Health. *Annu Rev Public Health.* 2024; doi:10.1146/annurev-publhealth-060222-015657.
 125. Chervova O, Conde L, Guerra-Assunção JA, et al. Breaking new ground on human health and well-being with epigenetic clocks: A systematic review and meta-analysis of epigenetic age acceleration associations. *Ageing Res Rev.* 2024;102:102552.
 126. Bianco V, Di Francesco A, Puca AA, et al. GrimAge outperforms other epigenetic clocks in the prediction of age-related clinical phenotypes and all-cause mortality. *Res Sq.* 2025; doi:10.21203/rs.3.rs-5567890/v1.
 127. Fitzgerald E, Archer N, Skinner MK. Generational stability of epigenetic transgenerational inheritance facilitates adaptation and evolution. *Epigenetics.* 2025;20(1):2442176.
 128. Zhang W, Han X, Liu Y, et al. DNA methylation-based health predictors: advances, applications, and perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2025; doi:10.1080/10408363.2025.2467415.
 129. Clinical Epigenetics Editorial Board. Clinical promise and applications of epigenetic biomarkers. *Clin Epigenetics.* 2024;16:192.
 130. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997-1003.
 131. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut.* 2014;63(2):317-25.
 132. Dupras C, Song L, Saulnier KM, Joly Y. Epigenetic Discrimination: Emerging Applications of Epigenetics Pointing to the Limitations of Policies Against Genetic Discrimination. *Front Genet.* 2018;9:202.
 133. Wu Y, Zhang L, Wang Y, et al. Emerging epigenetic therapeutic targets in cancer: from mechanisms to clinical applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):187.
 134. Jones PA, Ohtani H, Chakravarthy A, De Carvalho DD. Epigenetic therapy in immune-oncology. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(3):151-61.
 135. Rodriguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med.* 2011;17(3):330-9.
 136. Teschendorff AE, Relton CL. Statistical and integrative system-level analysis of DNA methylation data. *Nat Rev Genet.* 2018;19(3):129-47.
 137. Bell CC, Gilan O, Dawson MA. Principles and mechanisms of non-genetic resistance in cancer. *Br J Cancer.* 2020;122(4):465-72.
 138. Tiffon C. The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3425.
 139. Rothstein MA, Cai Y, Marchant GE. The ghost in our genes: legal and ethical implications of epigenetics. *Health Matrix Clevel.* 2017;27:1-62.
 140. Stuart T, Satija R. Integrative single-cell analysis. *Nat Rev Genet.* 2019;20(5):257-72.
 141. Ching T, Himmelstein DS, Beaulieu-Jones BK, et al. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. *J R Soc Interface.* 2018;15(142):20170387.
 142. Kane AE, Sinclair DA. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2019;54(1):61-83.

GEN MUTASYONLARI VE TAMİR MEKANİZMALARI

Onur YILMAZ¹

GİRİŞ

Deoksiribonükleik asit (DNA), tüm canlı organizmaların genetik bilgisini taşıyan temel biyomoleküldür. İlk olarak 1869 yılında Friedrich Miescher tarafından keşfedilen DNA'nın işlevi 20. yüzyılın ortalarına kadar tam olarak anlaşılamamış, ancak günümüzde genetik biliminin merkezinde yer alan bir molekül haline gelmiştir (1, 2).

DNA, genetik bilginin kodlanması, depolanması ve nesiller boyunca aktarılmasını sağlar. Bu yönüyle yalnızca kalıtımın temelini oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda biyolojik çeşitliliğin ortaya çıkmasında da belirleyici rol oynar (3). Bununla birlikte DNA kimyasal olarak reaktif bir moleküldür ve hem endojen hem de eksojen ajanlara karşı hassastır (4–9). DNA dizisinde meydana gelen kalıcı değişiklikler mutasyon olarak adlandırılır ve bu değişiklikler nötr, faydalı ya da zararlı sonuçlar doğurabilir (10).

Mutasyonların oluşum süreci mutagenез olarak tanımlanır. Günümüzde araştırmacılar, protein işlevlerini incelemek ve yeni terapötik stratejiler geliştirmek amacıyla belirli gen bölgelerinde kontrollü mutasyonlar oluşturabilmektedir (11–14). Evrimsel açıdan bakıldığında mutasyonlar, genetik çeşitliliğin temel kaynağıdır. Çoğu mutasyon zararlı olsa da bazıları belirli çevresel koşullar altında avantaj sağlayabilir ve doğal seçim yoluyla popülasyonlarda yaygınlaşabilir (15–17). Bu süreç, mutasyonların türlerin adaptasyonuna katkısını göstermektedir.

¹ Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü, oyilmaz@adu.edu.tr, ORCID iD: 000-0002-5658-8558

KAYNAKLAR

1. Dahm R. Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Developmental Biology*. 2005; 278(2): 274-288. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.11.028>
2. Veigl SJ, Harman O, Lamm E. Friedrich Miescher's discovery in the historiography of genetics: from contamination to confusion, from nuclein to DNA. *Journal of the History of Biology*. 2020; 53:451-484. <https://doi.org/10.1007/s10739-020-09608-3>
3. Larson G, Fuller DQ. The evolution of animal domestication. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*. 2014; 45(1):115-136. <https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-110512-135813>
4. Griffiths PE. Genetic information: A metaphor in search of a theory. *Philosophy of Science*. 2001; 68(3): 394-412. <https://doi.org/10.1086/392891>
5. Heinis T, Sokolovskii R, Alnasir JJ. Survey of information encoding techniques for dna. *ACM Computing Surveys*. 2023 56(4): 1-30. <https://doi.org/10.1145/3626233>
6. Alshubrm RA, Al Qahtani SMS, Al Qahtani SMS, et al. The relationship between genetic information stored in DNA and the proteins that carry out celular functions. *Tec Empresarial*. 2024; 6(2): 409-413.
7. Ackerman S, Horton W. Effects of environmental factors on DNA: damage and mutations. In: Török B, Dransfield T (eds.) *Green Chemistry*. Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 109-128. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809270-5.01001-3>
8. Vijg, J. From DNA damage to mutations: All roads lead to aging. *Ageing Research Reviews*. 2021; 68:101316. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101316>
9. Liu N, Du J, Ge J, et al. DNA damage-inducing endogenous and exogenous factors and research progress. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*. 2024; 1-33. <https://doi.org/10.1080/15257770.2024.2428436>
10. Timoféeff-Ressovsky NW, Zimmer KG, Delbruck M. On the nature of gene mutation and gene structure. In: Sloan PR, Fogel B (eds.) *Creating a Physical Biology: The Three-Man Paper and Early Molecular Biology*. Germany: DeGruyter; 2011. p. 189-245. <https://doi.org/10.7208/chicago/9780226762777.003.0008>
11. Anderson P. Mutagenesis. *Methods in Cell Biology*. 1995; 48: 31-58. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(08\)61382-5](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(08)61382-5)
12. Stanford WL, Cohn JB, Cordes SP. Gene-trap mutagenesis: past, present and beyond. *Nature Reviews Genetics*. 2001; 2(10): 756-768. <https://doi.org/10.1038/35093548>
13. Neuffer MG, Johal G, Chang MT, et al. Mutagenesis—the key to genetic analysis. In: Bennetzen J, Hake S (eds.) *Handbook of Maize: Genetics and Genomics*. New York: Springer; 2009. p.63-84
14. Park H, Kim S. Gene-specific mutagenesis enables rapid continuous evolution of enzymes in vivo. *Nucleic Acids Research*. 2021; 49(6): e32-e32. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1231>
15. Soskine M, Tawfik DS. Mutational effects and the evolution of new protein functions. *Nature Reviews Genetics*. 2010; 11(8): 572-582. <https://doi.org/10.1038/nrg2808>
16. Sniegowski PD, Gerrish PJ, Johnson T, et al. The evolution of mutation rates: separating causes from consequences. *Bioessays*. 2000; 22(12): 1057-1066. [https://doi.org/10.1002/1521-1878\(200012\)22:12<1057::AID-BIES3>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1521-1878(200012)22:12<1057::AID-BIES3>3.0.CO;2-W)
17. Karabaş M, Yılmaz O. Çiftlik hayvanlarında seleksiyon izlerinin tanımlanmasında kullanılan kavram ve yaklaşımlar. *Hayvan Bilimi ve Ürünleri Dergisi*. 2024; 7(1): 63-82. <https://doi.org/10.51970/jasp.1390270>
18. Wang G, Vasquez KM. Dynamic alternative DNA structures in biology and disease. *Nature Reviews Genetics*. 2023; 24(4): 211-234. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00539-9>

19. Tishkoff SA, Verrelli BC. Patterns of human genetic diversity: implications for human evolutionary history and disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2003; 4(1): 293-340. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.4.070802.110226>
20. Ellegren H, Galtier N. Determinants of genetic diversity. *Nature Reviews Genetics*. 2016; 17(7): 422-433. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.58>
21. Ulukapi K, Nasircilar AG. Induced mutation: creating genetic diversity in plants. In: El-Esawi MA (ed.) *Genetic Diversity in Plant Species-Characterization and Conservation*. London: IntechOpen; 2018. p. 41-55.
22. Freese, E. Molecular mechanisms of mutations. In: Hollaender A (ed.) *Chemical Mutagens: Principles and Methods for Their Detection Volume 1*. Boston: Springer; 1971. p. 1-56.
23. Jena NR. DNA damage by reactive species: Mechanisms, mutation and repair. *Journal of Biosciences*. 2012; 37(3): 503-517. <https://doi.org/10.1007/s12038-012-9218-2>
24. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2017; 58(5): 235-263. <https://doi.org/10.1002/em.22087>
25. Auerbach C. Classification of gene mutations. In: Auerbach C. (ed.) *Mutation research: problems, results and perspectives*. Heidelberg: Springer; 2013. p.31-48.
26. Banoon SR, Salih TS, Ghasemian A. Genetic mutations and major human disorders: A review. *Egyptian Journal of Chemistry*. 2022; 65(2), 571-589. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2021.98178.4575>
27. Pfeifer GP. *Technologies for detection of DNA damage and mutations*. New York: Plenum Press; 1996.
28. Booy G, Hendriks RJJ, Smulders MJM, et al. Genetic diversity and the survival of populations. *Plant Biology*. 2000; 2(4): 379-395. <https://doi.org/10.1055/s-2000-5958>
29. Bohr VA. DNA damage and its processing. Relation to human disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2002; 25: 215-222. <https://doi.org/10.1023/a:1015681929316>
30. Delseny M, Han B, Hsing YI. High throughput DNA sequencing: the new sequencing revolution. *Plant Science*. 2010; 179(5): 407-422. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2010.07.019>
31. Bahassi EM, Stambrook PJ. Next-generation sequencing technologies: breaking the sound barrier of human genetics. *Mutagenesis*. 2014; 29(5): 303-310. <https://doi.org/10.1093/mutage/ueu031>
32. Kumar KR, Cowley MJ, Davis RL. Next-generation sequencing and emerging technologies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2024; 50(07): 1026-1038. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1786397>
33. Chakarov S, Petkova R, Russev GC, et al. DNA damage and mutation. Types of DNA damage. *BioDiscovery*. 2014; 11: e8957. <https://doi.org/10.7750/BioDiscovery.2014.11.1>
34. Gerstung M, Pellagatti A, Malcovati L, et al (2015). Combining gene mutation with gene expression data improves outcome prediction in myelodysplastic syndromes. *Nature Communications*. 2015; 6(1): 5901. <https://doi.org/10.1038/ncomms6901>
35. Saloom RH, Khafaji HK. A survey for the methods of detection and classification of genetic mutations. *Indonesian Journal of Electrical Engineering and Computer Science*. 2022; 28(3): 1796-1816. <https://doi.org/10.11591/ijeecs.v28.i3.pp1796-1816>
36. Wani AK, Akhtar N, Sher F, et al. (2022). Microbial adaptation to different environmental conditions: molecular perspective of evolved genetic and cellular systems. *Archives of Microbiology*. 2022; 204(2): 144. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-02757-5>
37. Buscemi G. DNA repair and genome integrity. In: Pezzella F, Tavassoli, M, Kerr DJ (eds.) *Oxford Textbook of Cancer Biology*. Glasgow: Oxford University Press; 2019. p. 13-32.
38. Ashour ME, Mosammaparast N. Mechanisms of damage tolerance and repair during DNA replication. *Nucleic Acids Research*. 2021; 49(6): 3033-3047. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab101>

39. Gundogdu R, Hergovich A, Gómez V. Cell cycle control and DNA-damage signaling in mammals. In: Kovalchuck I, Kovalchuck O (eds.) *Genome Stability*. Amsterdam: Elsevier; 2021. p. 237-255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85679-9.00014-3>
40. Sajid S, Rahman SU, Mahmood S, Bashir S, Habib M. Mutation and DNA repairs In: Sajid S, Rahman S, Mahmood S, Bashir S, Habib M (eds.) *Fundamentals of cellular and molecular biology*. Singapore: Bentham Science Publishers; 2024. p.49-61
41. Hoeijmakers JHJ. DNA repair mechanisms. *Maturitas*. 2001; 38(1): 17-22. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(00\)00188-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(00)00188-2)
42. Kowalczykowski SC. An overview of the molecular mechanisms of recombinational DNA repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2015; 7(11): a016410. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016410>
43. Haber JE. DNA repair: the search for homology. *Bioessays*. 2018; 40(5): 1700229. <https://doi.org/10.1002/bies.201700229>
44. Huang R, Zhou PK. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021; 6(1): 254. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00648-7>
45. Dong Y, Sun F, Ping Z, et al. DNA storage: research landscape and future prospects. *National Science Review*. 2020; 7(6): 1092-1107. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa007>
46. Clancy, S. Genetic mutation. *Nature Education 1.1*, 2008: 187.
47. Merrick L, Campbell A, Muenchrath D, et al. Mutations and Variation. In: Suzza W, Lamkey K (eds.) *Crop Genetics*. Ames, Iowa: Iowa State University Digital Press, Elsevier; 2023. p. 244-273.
48. Maquat LE. The power of point mutations. *Nature Genetics*. 2001; 27(1): 5-6. <https://doi.org/10.1038/83759>
49. Sjödin P, Bataillon T, Schierup MH. Insertion and deletion processes in recent human history. *PLoS One*. 2010; 5(1): e8650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008650>
50. Savino S, Desmet T, Franceus J. Insertions and deletions in protein evolution and engineering. *Biotechnology Advances*. 2022; 60:108010. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2022.108010>
51. Iyer RR, Pluciennik A, Burdett V, Modrich PL. DNA mismatch repair: functions and mechanisms. *Chemical Reviews*, 2006; 106(2): 302-323. <https://doi.org/10.1021/cr0404794>
52. Altieri F, Grillo C, Maceroni M, et al. DNA damage and repair: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2008; 10(5): 891-938. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1830>
53. Kryukov GV, Schmidt S, Sunyaev S. Small fitness effect of mutations in highly conserved non-coding regions. *Human Molecular Genetics*. 2005; 14(15): 2221-2229. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi226>
54. Piraino SW, Furney SJ. Identification of coding and non-coding mutational hotspots in cancer genomes. *BMC Genomics*. 2017; 18: 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3420-9>
55. Shanthirabalan S, Chomilier J, Carpentier M. Structural effects of point mutations in proteins. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2018; 86(8): 853-867. <https://doi.org/10.1002/prot.25499>
56. Neuman JA, Isakov O, Shomron N. Analysis of insertion-deletion from deep-sequencing data: software evaluation for optimal detection. *Briefings in Bioinformatics*. 2013; 14(1): 46-55. <https://doi.org/10.1093/bib/bbs013>
57. Sehn JK. Insertions and deletions (indels). In: Kulkarni S, Pfeifer J (eds.) *Clinical Genomics*. Amsterdam: Elsevier; 2015. p. 129-150. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404748-8.00009-5>
58. Quétiér F. The CRISPR-Cas9 technology: closer to the ultimate toolkit for targeted genome editing. *Plant Science*. 2016; 242: 65-76. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2015.09.003>
59. Singh V, Braddick D, Dhar PK. Exploring the potential of genome editing CRISPR-Cas9 technology. *Gene*. 2017; 599: 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.11.008>

60. Hua Y, Wang C, Huang J, et al. A simple and efficient method for CRISPR/Cas9-induced mutant screening. *Journal of Genetics and Genomics*. 2017; 44(4): 207-213. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2017.03.005>
61. Karimian A, Azizian K, Parsian H, et al. CRISPR/Cas9 technology as a potent molecular tool for gene therapy. *Journal of cellular physiology*. 2019; 234(8): 12267-12277. <https://doi.org/10.1002/jcp.27972>
62. Janik E, Niemcewicz M, Ceremuga M, et al. Various aspects of a gene editing system—CRISPR–CAS9. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(24): 9604. <https://doi.org/10.3390/ijms21249604>
63. Iengar P. An analysis of substitution, deletion and insertion mutations in cancer genes. *Nucleic Acids Research*. 2012;40(14): 6401-6413. <https://doi.org/10.1093/nar/gks290>
64. Wang L, Xie J, Schultz PG. Expanding the genetic code. *Annual Reviews of Biophysics*. 2005; 44(1): 34-66. <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.35.101105.121507>
65. Spencer PS, Barral JM. Genetic code redundancy and its influence on the encoded polypeptides. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2012; 1(1): e201204006. <https://doi.org/10.5936/csbj.201204006>
66. Mort M, Ivanov D, Cooper DN, et al. A meta- analysis of nonsense mutations causing human genetic disease. *Human Mutation*. 2008; 29(8): 1037-1047. <https://doi.org/10.1002/humu.20763>
67. Valentine CR. The association of nonsense codons with exon skipping. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 1998; 411(2): 87-117. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(98\)00010-6](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(98)00010-6)
68. Veltman JA, Brunner HG. De novo mutations in human genetic disease. *Nature Reviews Genetics*. 2012; 13(8): 565-575. <https://doi.org/10.1038/nrg3241>
69. Bateman JF, Boot-Handford RP, Lamandé SR. Genetic diseases of connective tissues: cellular and extracellular effects of ECM mutations. *Nature Reviews Genetics*. 2009; 10(3): 173-183. <https://doi.org/10.1038/nrg2520>
70. Britten RJ. DNA sequence insertion and evolutionary variation in gene regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996; 93(18): 9374-9377. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.18.9374>
71. Lynch M. Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010; 107(3): 961-968. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912629107>
72. Streisinger G, Okada Y, Emrich J, et al. Frameshift mutations and the genetic code. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 1966; 31: 77-84. <https://doi.org/10.1101/SQB.1966.031.01.014>
73. Tsui LC. The spectrum of cystic fibrosis mutations. *Trends in Genetics*. 1992; 8(11): 392-398. [https://doi.org/10.1016/0168-9525\(92\)90301-j](https://doi.org/10.1016/0168-9525(92)90301-j)
74. Shin JW, Shin A, Park SS, et al. Haplotype-specific insertion-deletion variations for allele-specific targeting in Huntington's disease. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*. 2022; 25: 84-95. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2022.03.001>
75. Kordopati V, Salhi A, Razali R, et al. DES-mutation: system for exploring links of mutations and diseases. *Scientific Reports*. 2018; 8(1): 13359. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31439-w>
76. Payer LM, Burns KH. Transposable elements in human genetic disease. *Nature Reviews Genetics*. 2019; 20(12): 760-772. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0165-8>
77. Hoffmann GR, Fuchs RP. Mechanisms of frameshift mutations: insight from aromatic amines. *Chemical Research in Toxicology*. 1997; 10(4): 347-359. <https://doi.org/10.1021/tx960128n>

78. Gorlov IP, Pikielny CW, Frost HR, et al. Gene characteristics predicting missense, nonsense and frameshift mutations in tumor samples. *BMC Bioinformatics*. 2018; 19: 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12859-018-2455-0>
79. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Mutation>. (Accessed 15 January 2025).
80. Campbell CD, Eichler EE. Properties and rates of germline mutations in humans. *Trends in Genetics*. 2013; 29(10): 575-584. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2013.04.005>
81. Couch FJ, Johnson MR, Rabe K, et al. Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer. *Cancer Research*. 2005; 65(2): 383-386. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.383.65.2>
82. Poduri A, Evrony GD, Cai X, et al. Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. *Science*. 2013; 341(6141): 1237758. <https://doi.org/10.1126/science.1237758>
83. Lindahl T, Barnes DE. Repair of endogenous DNA damage. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 2000; 65: 127-133. <https://doi.org/10.1101/sqb.2000.65.127>
84. Hoeijmakers JHJ. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001; 411(6835): 366-374. <https://doi.org/10.1038/35077232>
85. Hoeijmakers JHJ. DNA damage, aging, and cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361(15): 1475-1485. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804615>
86. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009; 461(7267): 1071-1078. <https://doi.org/10.1038/nature08467>
87. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011; 144(5): 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
88. Venkitaraman AR. Cancer suppression by the chromosome custodians, BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2014; 343(6178): 1470-1475. <https://doi.org/10.1126/science.1252230>
89. Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nature Reviews Cancer*. 2005; 5(7): 564-573. <https://doi.org/10.1038/nrc1652>
90. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2006; 7(5): 335-346. <https://doi.org/10.1038/nrm1907>
91. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138(6): 2073-2087. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064>
92. Friedberg EC. DNA damage and repair. *Nature*. 2003; 421(6921): 436-440. <https://doi.org/10.1038/nature01408>
93. Lindahl T, Wood RD. Quality control by DNA repair. *Science*. 1999; 286(5446): 1897-1905. <https://doi.org/10.1126/science.286.5446.189>
94. Sancar A. DNA excision repair. *Annual Review of Biochemistry*. 1996; 65(1): 43-81. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.65.070196.000355>
95. Sedgwick B. Repairing DNA-methylation damage. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2004; 5(2): 148-157. <https://doi.org/10.1038/nrm1312>
96. Sancar A. Structure and function of DNA photolyase and cryptochrome blue-light photoreceptors. *Chemical Reviews*. 2003; 103(6): 2203-2238. <https://doi.org/10.1021/cr0204348>
97. Cadet J, Berger M, Douki T, et al. Oxidative damage to DNA: formation, measurement, and biological significance. *Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology*. 1997; 131: 1-87. https://doi.org/10.1007/3-540-61992-5_5
98. Sancar A. Structure and function of DNA photolyase. *Biochemistry*. 1994; 33(1): 2-9. <https://doi.org/10.1021/bi00167a001>
99. Essen LO, Klar T. Light-driven DNA repair by photolyases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006; 63(11): 1266-1277. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5447-y>
100. Marteijn JA, Lans H, Vermeulen W, et al. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014; 15(7): 465-481. <https://doi.org/10.1038/nrm3822>

101. Pegg AE. Repair of O6-alkylguanine by alkyltransferases. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2000; 462(2-3): 83-100. [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(00\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(00)00017-X)
102. Kaina B, Christmann M, Naumann S, et al. MGMT: key node in the battle against genotoxicity, carcinogenicity and apoptosis induced by alkylating agents. *DNA Repair*. 2007; 6(8): 1079-1099. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2007.03.008>
103. Pegg AE. Multifaceted roles of alkyltransferase and related proteins in DNA repair, DNA damage, resistance to chemotherapy, and research tools. *Chemical Research in Toxicology*. 2011; 24(5): 618-639. <https://doi.org/10.1021/tx200031q>
104. Tubbs JL, Tainer JA. Alkyltransferase-like proteins: molecular switches between DNA repair pathways. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010; 67(22): 3749-3762. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0405-8>
105. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343(19): 1350-1354. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011093431901>
106. Gerson SL. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer*. 2004; 4(4): 296-307. <https://doi.org/10.1038/nrc1319>
107. Friedberg EC, Walker GC, Siede W, et al. Reversal of alkilation damage in DNA. In: Friedberg EC, Walker GC, *DNA repair and mutagenesis*. Washington DC: American Society for Microbiology Press. 2005. p.139-163
108. Krokan HE, Bjørås M. Base excision repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2013; 5(4): a012583. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012583>
109. David SS, O'Shea VL, Kundu S. Base-excision repair of oxidative DNA damage. *Nature*. 2007; 447(7147): 941-950. <https://doi.org/10.1038/nature05978>
110. Fishel ML, Vasko MR, Kelley MR. DNA repair in neurons: So if they don't divide what's to repair? *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2007; 614(1-2): 24-36. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2006.06.007>
111. Robertson AB, Klungland A, Rognes T, et al. DNA repair in mammalian cells: Base excision repair: the long and short of it. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009; 66: 981-993. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-8736-z>
112. Wallace SS. Base excision repair: A critical player in many games. *DNA Repair*. 2014; 19: 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2014.03.030>
113. Schärer OD. Nucleotide excision repair in eukaryotes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2013; 5(10): a012609. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012609>
114. Foustieri M, Mullenders LH. Transcription-coupled nucleotide excision repair in mammalian cells: Molecular mechanisms and biological effects. *Cell Research*. 2008; 18(1): 73-84. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.6>
115. Hanawalt PC, Spivak G. Transcription-coupled DNA repair: Two decades of progress and surprises. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2008; 9(12): 958-970. <https://doi.org/10.1038/nrm2549>
116. Sijbers AM, De Laat WL, Ariza RR, et al. Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease. *Cell*. 1996; 86(5): 811-822. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80155-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80155-5)
117. Wakasugi M, Sancar A. Assembly, subunit composition, and footprint of human DNA repair excision nuclease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998; 95(12): 6669-6674. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.6669>
118. Ciccio A, Elledge SJ. The DNA damage response: Making it safe to play with knives. *Molecular Cell*. 2010; 40(2): 179-204. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.019>
119. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011; 6: 1-6. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-70>

120. de Boer J, Hoeijmakers JHJ. Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis*. 2000; 21(3): 453-460. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.3.453>
121. van Steeg H, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer. *Molecular Medicine Today*. 1999; 5(2): 86-94. [https://doi.org/10.1016/s1357-4310\(98\)01394-x](https://doi.org/10.1016/s1357-4310(98)01394-x)
122. Lieber MR. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Annual Review of Biochemistry*. 2010; 79: 181-211. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.052308.093131>
123. San Filippo J, Sung P, Klein H. Mechanism of eukaryotic homologous recombination. *Annual Review of Biochemistry*. 2008; 77: 229-257. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061306.125255>
124. Sung P, Klein H. Mechanism of homologous recombination: Mediators and helicases take on regulatory functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2006; 7(10): 739-750. <https://doi.org/10.1038/nrm2008>
125. Moynahan ME, Jasin M. Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010; 11(3): 196-207. <https://doi.org/10.1038/nrm2851>
126. Davis AJ, Chen BP, Chen DJ. DNA-PK: a dynamic enzyme in a versatile DSB repair pathway. *DNA Repair*. 2014; 17: 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2014.02.020>
127. Ceccaldi R, Rondinelli B, D'Andrea AD. Repair pathway choices and consequences at the double-strand break. *Trends in Cell Biology*. 2016; 26(1): 52-64. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.07.009>
128. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Research*. 2008; 18(1): 85-98. <https://doi.org/10.1038/cr.2007.115>
129. Jiricny J. Postreplicative mismatch repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2013; 5(4): a012633. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012633>
130. Kunkel TA, Erie DA. DNA mismatch repair. *Annual Review of Biochemistry*. 2005; 74(1): 681-710. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.74.082803.133243>
131. Hsieh P, Yamane K. DNA mismatch repair: Molecular mechanism, cancer, and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2008; 129(7-8): 391-407. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.02.012>
132. Kolodner RD, Marsischky GT. Eukaryotic DNA mismatch repair. *Current Opinion in Genetics & Development*. 1999; 9(1): 89-96. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(99\)80013-6](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(99)80013-6)
133. Modrich P. Mechanisms in eukaryotic mismatch repair. *Journal of Biological Chemistry*. 2006; 281(41): 30305-30309. <https://doi.org/10.1074/jbc.R600022200>
134. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357(6349): 409-413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>

HÜCRE BÖLÜNMESİ MEKANİZMALARI – MİTOZ VE MAYOZ

Veysel BAY¹
Berrin ÖZDİL²

GİRİŞ

Her canlıda genetik materyal olarak tanımlanan bir madde bulunur. Bazı virüsler hariç, bu materyal nükleik asit olan DNA'dan oluşur. DNA, genler olarak adlandırılan ve hücrelerin metabolik aktivitelerini yönlendiren ürünleri taşıyan segmentlere sahip doğrusal bir yapıya sahiptir. Bir organizmanın DNA'sı, genetik bilgiyi taşıyan gen dizileriyle birlikte, kromozom adı verilen yapılar içinde düzenlenmiştir. Kromozomların, bir hücreden sonraki nesillere aktarımı son derece hassas ve kontrollü bir süreçtir. Bu süreçte, çekirdekli hücrelerde mitoz ve mayoz olarak adlandırılan iki temel bölünme mekanizması rol oynar (1,2).

Mitoz, bir hücrenin kalıtsal materyalini eşit şekilde iki yavru hücreye aktararak kromozom sayısını korur. Mayoz ise genetik içeriği ve kromozom sayısını tam yarıya indirerek eşey hücrelerinin (gamet veya sporlar) oluşumunu sağlar. Bu indirgenme, her yeni nesilde genetik materyalin katlanarak artmasını engelleyerek eşeyli üremenin temelini oluşturur. Mitoz, hücre döngüsünde kalıtsal bileşenlerin eşit ve düzenli bir şekilde dağıtıldığı aşamadır. Mayoz ise özelleşmiş bir hücre bölünmesi olup, genetik bilginin organizmadan yavrulara aktarımında kritik bir adımdır (3,4).

¹ Doç. Dr., Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, veysel.bay@ege.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-9339-4840

² Dr. Öğr. Üyesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD., berrin.ozdil.bay@ege.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6081-2308

Telofaz I: Kromozomlar kutuplara ulaşır, çekirdek zarı yeniden oluşur ve sitoplazma bölünmesi (sitokinez) ile iki haploid hücre meydana gelir.

Mayoz II, mitoz benzer şekilde kardeş kromatitlerin ayrıldığı aşamadır. Profaz II'de çekirdek zarı tekrar parçalanır ve iç iplikleri kromozomlara bağlanır. Metafaz II'de kromozomlar ekvator düzleminde tek sıra halinde dizilir. Anafaz II'de sentromerler bölünür ve kardeş kromatitler zıt kutuplara hareket eder. Telofaz II'de çekirdek zarları yeniden oluşur, kromozomlar kromatine dönüşür ve sitokinez ile toplam dört haploid hücre ortaya çıkar.

Bu iki bölünme hem crossing over hem de homolog kromozomların rastgele dağılımıyla genetik çeşitliliği sağlar. Mayoz I'de homologların ayrılması ve Mayoz II'de kromatitlerin bölünmesi, türlerin gen havuzunu zenginleştirerek eşeyli üremenin evrimsel avantajını destekler (16,50,51).

KAYNAKLAR

1. Singer M, Berg P. Genes and genomes. University Science Books; 1991.
2. Rieger R, Michaelis A, Green MM. Glossary of genetics: classical and molecular. Springer Science & Business Media; 2012.
3. Richards J, Hawley R. Mitosis and Meiosis. 2011;199–246.
4. Sato M, Kakui Y, Toya M. Tell the Difference Between Mitosis and Meiosis: Interplay Between Chromosomes, Cytoskeleton, and Cell Cycle Regulation. Front Cell Dev Biol. 2021;9.
5. Stubblefield E. The structure of mammalian chromosomes. Int Rev Cytol. 1973;35:1–60.
6. Wolffe A. Chromatin: structure and function. Academic press; 1998.
7. Bendich A, Drlica K. Prokaryotic and eukaryotic chromosomes: what's the difference? Bioessays. 2000;22 5:481–6.
8. Diekmann Y, Pereira-Leal J. Evolution of intracellular compartmentalization. Biochem J. 2013;449 2:319–31.
9. Maeshima K, Ide S, Babokhov M. Dynamic chromatin organization without the 30-nm fiber. Curr Opin Cell Biol. 2019;58:95–104.
10. MacAlpine D, Almouzni G. Chromatin and DNA replication. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013;5 8.
11. Herrmann RG. Cell organelles. Springer Science & Business Media; 2012.
12. Reid RA. Biochemistry and structure of cell organelles. Springer Science & Business Media; 2013.
13. Holy J. Structure and function of cell organelles. İçinde: Introduction to Bioinformatics: A Theoretical and Practical Approach. Springer; 2003. s. 25–54.
14. Poornima S, Vadrevu S, Khan IA. Background, diagnosis, types, management/prevention and implications of chromosomal abnormalities. İçinde: Down Syndrome and Other Chromosome Abnormalities. IntechOpen; 2021.
15. Patwardhan D, Varshini SA, Galoth L. Study of Chromosome. İçinde: Genetics Fundamentals Notes. Springer; 2022. s. 239–98.
16. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA, Palladino MA, Killian DJ. Essentials of genetics, Hoboken. NJ: Pearson; 2020.

17. Tomkins S. Heredity and Human Diversity. CUP Archive; 1989.
18. Kubelka M, Moor RM. The behaviour of mitotic nuclei after transplantation to early meiotic ooplasts or mitotic cytoplasts. *Zygote*. 1997;5(3):219–27.
19. Rao SR, Bewal S. Cell Biology and Genetics.
20. D'Avino P, Giansanti M, Petronczki M. Cytokinesis in animal cells. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7 4.
21. Wayne R. Chapter 19 – Cell Division. 2010;319–38.
22. Carlton J, Jones H, Eggert U. Membrane and organelle dynamics during cell division. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21:151–66.
23. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. An overview of the cell cycle. *Mol Biol Cell* 4th Ed. 2002;
24. Pardee A. G1 events and regulation of cell proliferation. *Science* (80-). 1989;246 4930:603–8.
25. Lea N, Orr S, Stoeber K, Williams G, Lam E, Ibrahim M, vd. Commitment Point during G0→G1 That Controls Entry into the Cell Cycle. *Mol Cell Biol*. 2003;23:2351–61.
26. Bertoli C, Skotheim J, Bruin R. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:518–28.
27. Nasmyth K. Putting the cell cycle in order. *Science* (80-). 1996;274(5293):1643–5.
28. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Mitosis. İçinde: *Molecular Biology of the Cell* 4th edition. Garland Science; 2002.
29. Sullivan M, Morgan DO. Finishing mitosis, one step at a time. *Nat Rev Mol cell Biol*. 2007;8(11):894–903.
30. Dundr M, Misteli T, Olson M. The Dynamics of Postmitotic Reassembly of the Nucleolus. *J Cell Biol*. 2000;150:433–46.
31. Barch MJ, Lawce HJ. The cell and cell division. *AGT Cytogenet Lab Man*. 2017;1–24.
32. McIntosh JR, Molodtsov MI, Ataullakhanov FI. Biophysics of mitosis. *Q Rev Biophys*. 2012;45(2):147–207.
33. Israels ED, Israels LG. The Cell Cycle. *Oncologist*. 01 Aralık 2000;5(6):510–3.
34. Johnson DG, Walker CL. Cyclins and cell cycle checkpoints. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999;39(1):295–312.
35. Agarwal ML, Agarwal A, Taylor WR, Stark GR. p53 controls both the G2/M and the G1 cell cycle checkpoints and mediates reversible growth arrest in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci*. 1995;92(18):8493–7.
36. Gordon EM, Ravicz JR, Liu S, Chawla SP, Hall FL. Cell cycle checkpoint control: The cyclin G1/Mdm2/p53 axis emerges as a strategic target for broad-spectrum cancer gene therapy-A review of molecular mechanisms for oncologists. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(2):115–34.
37. Shaw PH. The role of p53 in cell cycle regulation. *Pathol Pract*. 1996;192(7):669–75.
38. Abraham RT. Cell cycle checkpoint signaling through the ATM and ATR kinases. *Genes Dev*. 2001;15(17):2177–96.
39. Lara-Gonzalez P, Moyle MW, Budrewicz J, Mendoza-Lopez J, Oegema K, Desai A. The G2-to-M transition is ensured by a dual mechanism that protects cyclin B from degradation by Cdc20-activated APC/C. *Dev Cell*. 2019;51(3):313–25.
40. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004;95(11):866–71.
41. Vogt E, Kirsch-Volders M, Parry J, Eichenlaub-Ritter U. Spindle formation, chromosome segregation and the spindle checkpoint in mammalian oocytes and susceptibility to meiotic error. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2008;651(1–2):14–29.
42. Shimoi G, Tomita M, Kataoka M, Kameyama Y. Destabilization of spindle assembly checkpoint causes aneuploidy during meiosis II in murine post-ovulatory aged oocytes. *J Reprod Dev*. 2019;65(1):57–66.

43. Maguire MP. The evolution of meiosis. *J Theor Biol.* 1992;154(1):43–55.
44. Pardo-Manuel De Villena F, Sapienza C. Nonrandom segregation during meiosis: the unfairness of females. *Mamm Genome.* 2001;12(5):331–9.
45. Jones GH, Franklin FCH. Meiotic crossing-over: obligation and interference. *Cell.* 2006;126(2):246–8.
46. Wilkins AS, Holliday R. The evolution of meiosis from mitosis. *Genetics.* 2009;181(1):3–12.
47. Zickler D, Kleckner N. The leptotene-zygotene transition of meiosis. *Annu Rev Genet.* 1998;32(1):619–97.
48. Ohno S. Morphological aspects of meiosis and their genetical significance. İçinde: *The Human Testis: Proceedings of the Workshop Conference held at Positano, Italy, April 23–25, 1970.* Springer; 1970. s. 115–25.
49. Miller OJ, Therman E, Miller OJ, Therman E. Main Features of Meiosis. *Hum Chromosom.* 2001;125–40.
50. Murray AW, Szostak JW. Chromosome segregation in mitosis and meiosis. *Annu Rev Cell Biol.* 1985;1(1):289–315.
51. Hochwagen A. Meiosis. *Curr Biol.* 2008;18(15):R641–5.

BÖLÜM 9

MENDEL KURALLARI

Mervan BAYRAKTAR¹
Onur YILMAZ²

GİRİŞ

“Modern genetiğin babası” olarak anılan Gregor Mendel, 20 Temmuz 1822’de Avusturya sınırları içerisinde yer alan Heinzendorf’da (bugünkü adıyla Hynčice, Çek Cumhuriyeti) doğmuştur. Anton ve Rosine Mendel’in oğlu olarak dünyaya gelen genç Gregor, kırsal bir ortamda büyüyerek doğayla erken yaşlarda iç içe yaşamış; bitkiler ve hayvanlar üzerine olan merakı, ilerleyen yıllarda yapacağı bilimsel çalışmaların temelini oluşturmuştur. Çocukluğunda doğayla kurduğu bağ, onu gözlem yapmaya, deneyler planlamaya ve sistematik kayıtlar tutmaya teşvik etmiştir (1).

Mendel’in eğitim hayatı, yerel bir okul müdürünün kendisinde fark ettiği potansiyel sayesinde Troppau’daki ortaokulda başlamıştır. Zorlu çocukluk koşullarına rağmen azmi ve çalışkanlığı ile dikkat çeken Mendel, 1840 yılında onur derecesiyle mezun olmuştur. Mezuniyetinin ardından, Olmütz Üniversitesi Felsefe Enstitüsü’nde iki yıllık bir programa katılarak özellikle fizik ve matematik alanlarında başarılı olmuştur. Öğrencilik döneminde aldığı dersler, verdiği özel dersler ve analitik düşünme yeteneğini geliştiren çalışmalar, ileride yapacağı deneysel araştırmalara sağlam bir temel oluşturmuştur. Bununla birlikte, gençlik döneminde yaşadığı derin depresyon nöbetleri, kişisel yaşamında zorluklar ya-

¹ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, mervan.bayraktar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3268-864X

² Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü, oyilmaz@adu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5658-8558

$$(1/4) \times (3/4) = 3/16$$

- **aabb fenotipi (çekinik A ve çekinik B):**

$$(1/4) \times (1/4) = 1/16$$

Bu oranlar, dihibrit çaprazlamada klasik 9:3:3:1 dağılımını gösterir.

Dihibrit Çaprazlamada Ki-Kare Analizine örnek

Dihibrit çaprazlamada beklenen oran 9:3:3:1'dir. Diyelim ki 160 bitki üzerinden yapılan bir deneyde gözlemler:

- 90 adet yuvarlak-sarı (A-B-)
- 30 adet yuvarlak-yeşil (A-bb)
- 30 adet buruşuk-sarı (aaB-)
- 10 adet buruşuk-yeşil (aabb)

Beklenen değerler:

- Yuvarlak-sarı: $(9/16) \times 160 = 90$
- Yuvarlak-yeşil: $(3/16) \times 160 = 30$
- Buruşuk-sarı: $(3/16) \times 160 = 30$
- Buruşuk-yeşil: $(1/16) \times 160 = 10$

Gözlemlenen değerler ile beklenen değerler birebir eşleştiğinden, χ^2 değeri sıfır (0) olacaktır. Bu, deneysel verilerin Mendel'in öngördüğü teorik oranlarla tam uyumlu olduğunu gösterir.

KAYNAKLAR

1. Olby R. Gregor Mendel: The first geneticist. *Science*. 1997; 275(5305): 1438-1439.
2. Henig RM. The monk in the garden: The lost and found genius of Gregor Mendel, the father of genetics. New York: Houghton Mifflin Harcourt; 2000.
3. Ceccatti JS. Gregor Mendel: And the Roots of Genetics. *The Quarterly Review of Biology*. 2002; 77(2): 174-247. <https://doi.org/10.1086/343914>
4. Oldroyd D. Gregor Mendel: founding-father of modern genetics?. *Endeavour*. 1984; 8(1): 29-31. [https://doi.org/10.1016/0160-9327\(84\)90126-1](https://doi.org/10.1016/0160-9327(84)90126-1)
5. Allen GE. Mendel and modern genetics: the legacy for today. *Endeavour*. 2003; 27(2): 63-68. [https://doi.org/10.1016/S0160-9327\(03\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S0160-9327(03)00065-6)
6. Smýkal P. Pea (*Pisum sativum* L.) in biology prior and after Mendel's discovery. *Czech Journal Genetics and Plant Breeding*. 2014; 50(2): 52-64.
7. Smýkal P, Varshney RK, Singh VK, et al. From Mendel's discovery on pea to today's plant genetics and breeding: Commemorating the 150th anniversary of the reading of Mendel's discovery. *Theoretical and Applied Genetics*. 2016; 129: 2267-2280. <https://doi.org/10.1007/>

- s00122-016-2803-2
8. Gibson G, Wagner G. Canalization in evolutionary genetics: A stabilizing theory? *BioEssays*. 2000; 22(4): 372-380. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-1878\(200004\)22:4<372::AID-BIES7>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(200004)22:4<372::AID-BIES7>3.0.CO;2-J)
 9. Bogin B. Evolutionary perspective on human growth. *Annual Review of Anthropology*. 1999; 28(1): 109-153. <https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.28.1.109>
 10. Cho LH, Yoon J, An G. The control of flowering time by environmental factors. *The Plant Journal*. 2017; 90(4): 708-719. <https://doi.org/10.1111/tpj.13461>
 11. Griffiths AJF, Doebley J, Peichel C, et al. Introduction to genetic analysis (12th ed.). USA: Macmillan Higher Education; 2020.
 12. Pigliucci M. Evolution of phenotypic plasticity: where are we going now? *Trends in Ecology & Evolution*. 2005; 20(9): 481-486. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2005.06.001>
 13. Hartwell LH, Hood L, Goldberg ML, et al. *Genetics: From Genes to Genomes* (6th ed.). New York: McGraw-Hill Education; 2018.
 14. Strachan T, Read AP. *Human Molecular Genetics* (5th ed.). New York: Garland Science; 2019.
 15. Gorroochurn P. (2024). Mendel's Theory of Heredity. In: Gorroochurn P (ed.) *The Development of Evolutionary Genetics*. Switzerland: Springer; 2024. p.249-311
 16. Schwarzbach E, Smýkal P, Dostál O, et al. Gregor J. Mendel-genetics founding father. *Czech Journal Genetics and Plant Breeding*. 2014; 50 (2): 43-51
 17. Xu S. Review of Mendelian Genetics. In: Xu S (ed.) *Quantitative Genetics*. Switzerland: Springer; 2022. p. 13-24
 18. Fairbanks DJ, Rytting B. Mendelian controversies: A botanical and historical review. *American Journal of Botany*. 2001; 88(5): 737-752. <https://doi.org/10.2307/2657027>
 19. Falk R. Mendel's Impact. *Science in Context*. 2006;19(2):215-236. doi:10.1017/S026988970600086X
 20. Campbell M. Did de Vries discover the law of segregation independently?. *Annals of Science*. 1980; 37(6): 639-655. <https://doi.org/10.1080/00033798000200441>
 21. Wolf JB, Ferguson-Smith AC, Lorenz A. Mendel's laws of heredity on his 200th birthday: What have we learned by considering exceptions?. *Heredity*, 2022; 129(1): 1-3. <http://doi.org/10.1038/s41437-022-00552-y>
 22. Hamilton MB. *Population Genetics* (2nd ed.). Oxford: Willey-Blackwell; 2021
 23. Hernandez-Nieto C, Rodriguez-Purata J, Sekhon L, et al. Mendel's law of segregation validated through preimplantation genetics diagnosis. *Fertility and Sterility*. 2017; 107(3): e37-e38. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.070>

MENDEL KURALLARINDAN SAPMALAR

Mervan BAYRAKTAR¹
Onur YILMAZ²

GİRİŞ

Gregor Mendel, 19. yüzyılda bezelye bitkisi üzerinde yürüttüğü dikkatli ve sistematik çalışmalarla kalıtımın temel ilkelerini ortaya koymuştur. Bu ilkeler, dominantlık, ayrılma ve bağımsız çeşitlilik yasası olarak bilinir ve genetik biliminin temelini oluşturur. Mendel'in çalışmaları, özelliklerin nesilden nesile nasıl aktarıldığını anlamamızda devrim yaratmış ve genetik biliminin doğuşuna öncülük etmiştir. Ancak, Mendel'in kuralları, tüm kalıtım örüntülerini açıklamakta yetersiz kalabilir.

Mendel'in çalışmaları, tek genin kontrol ettiği bezelye bitkilerindeki tohum rengi (sarı veya yeşil) veya tohum şekli (düz veya buruşuk) gibi keskin fenotipik ayrımlarla sonuçlanan özelliklere odaklanmıştır. Bu tip özellikler Mendel'in kurallarına uygun bir kalıtım modeli izler. Ancak, birçok özellik, birden fazla genin etkileşimi, çevresel faktörler veya genler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bazı durumlarda birden fazla alel bulunabilir, genler birbirleriyle etkileşime girebilir, çekirdek dışı organeller aracılığıyla aktarım gerçekleşebilir ya da genler kromozom üzerinde yakın konumda bulunarak bağımlı kalıtım sergileyebilir. Ayrıca, bazı kalıtım durumları cinsiyetle ilişkili olarak değişiklik gösterebilir. Bu tip durumlar, Mendel'in basit kurallarından sapmalarla neden olur (1,2).

¹ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, mervan.bayraktar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3268-864X

² Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü, oyilmaz@adu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5658-8558

kalıtım modeli, X ve Y kromozomlarının farklı gen içerikleri nedeniyle Mendel'in klasik kalıtım ilkelerinden bazı yönleriyle ayrılmakta ve cinsiyetle ilişkili özellikler ile hastalıkların kalıtımının açıklanmasında önemli bir yer tutmaktadır (14,15). X'e bağlı dominant ve resesif kalıtım ile Y'ye bağlı kalıtım bu grubun temel alt tiplerini oluşturmakta olup, hem insan sağlığı hem de hayvan ve bitki yetiştiriciliğinde önemli uygulama alanlarına sahiptir (2,63–65). Cinsiyete bağlı kalıtımın mekanizmaları, kalıtım modelleri, klinik örnekleri ve uygulama alanlarına ilişkin ayrıntılı açıklamalar için bkz. **Kalitatif Genetik** ve **Eşeye Bağlı Kalıtım** bölümleri.

KAYNAKLAR

1. Strome S, Bhalla N, Kamakaka R, et al. Clarifying Mendelian vs non-Mendelian inheritance. *Genetics*, 2024; 227 (3): 1-7. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyae078>
2. Harel T, Pehlivan D, Caskey CT, et al. Mendelian, non-Mendelian, multigenic inheritance, and epigenetics. In: Rosenberg NR, Pascual JM (eds) *Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease (Fifth edition)*. Amsterdam:Elsevier; 2015. p. 3-27
3. Barton NH, Keightley PD. Understanding quantitative genetic variation. *Nature Reviews Genetics*, 2002; 3(1): 11-21. <https://doi.org/10.1038/nrg700>
4. Di C, Lohmueller KE. Revisiting dominance in population genetics. *Genome Biology and Evolution*, 2024; 16(8): evae147. <https://doi.org/10.1093/gbe/evae147>.
5. Perry GH, Xue Y, Smith RS, et al. Evolutionary genetics of the human Rh blood group system. *Human Genetics*, 2012; 131: 1205-1216. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1147-5>
6. Domingo J, Baeza-Centurion P, Lehner B. The causes and consequences of genetic interactions (epistasis). *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2019; 20(1): 433-460. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-014857>
7. Van Heyningen V, Yeyati PL. Mechanisms of non-Mendelian inheritance in genetic disease. *Human Molecular Genetics*, 2004; 13(suppl2): 225-233. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh254>
8. Harris H. Multiple allelism and isozyme diversity in human populations. In: Markert, CL (ed.) *Isozymes 4 Genetics and Evolution*. New York: Academic Press; 2012. p: 131-147.
9. Birky Jr CW. Relaxed and stringent genomes: why cytoplasmic genes don't obey Mendel's laws. *Journal of Heredity*, 1994; 85(5): 355-365. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a111480>
10. Hartwell LH, Hood L, Goldberg ML, et al. *Genetics: From Genes to Genomes* (6th ed.). New York: McGraw-Hill Education; 2018.
11. Motulsky AG. Formal Genetics of Humans: Modes of Inheritance. In: *Speicher MR, Antonarakis SE, Motulsky AG (eds.) Vogel and Motulsky's Human Genetics (Fourth edition)*. Berlin: Springer. 2010; p. 165-209.
12. Strachan T, Read AP. *Human Molecular Genetics* (5th ed.). New York: Garland Science; 2019.
13. Cook L. *Genetics and Biotechnology*. Essex: ED-TECH press, 2019.
14. Griffiths AJF, Doebley J, Peichel C, et al. *Introduction to genetic analysis* (12th ed.). USA: Macmillan Higher Education; 2020.
15. Hartl DL, Jones EW. *Genetics: Analysis of Genes and Genomes*. Sudbury: Jones & Bartlett Publishers, 2009.
16. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA, et al. *Concepts of Genetics* (12th ed.). Essex: Pearson

- Global Edition; 2019.
17. Freeman S, Quillin K, Allison LA, et al. Biological science (7th ed). Londra: Pearson Education; 2021.
 18. Crow JF. Dominance and overdominance. *Genetics and exploitation of heterosis in crops*, 1999; 49-58. <https://doi.org/10.2134/1999.geneticsandexploitation.c5>
 19. Birchler JA, Yao H, Chudalayandi S, et al. Heterosis. *The Plant Cell*, 2010; 22 (7): 2105-2112. <https://doi.org/10.1105/tpc.110.076133>
 20. Williams TN, Thein SL. Sick cell anemia and its phenotypes. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2018;19 (1): 113-147. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021320>
 21. Paaby AB, Rockman MV. The many faces of pleiotropy. *Trends in Genetics*, 2013; 29 (2): 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.10.010>. Epub 2012 Nov 7.
 22. Stearns FW. One hundred years of pleiotropy: a retrospective. *Genetics*, 2010; 186 (3): 767-773. <https://doi.org/10.1534/genetics.110.122549>
 23. Solovieff N, Cotsapas C, Lee PH, et al. Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies. *Nature Reviews Genetics*, 2013; 14 (7): 483-495. <https://doi.org/10.1038/nrg3461>
 24. Zlotogora, J. Penetrance and expressivity in the molecular age. *Genetics in Medicine*, 2003; 5 (5): 347-352. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000086478.87623.69>
 25. Venkitaraman AR. Cancer suppression by the chromosome custodians, BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2014; 343(6178): 1470-1475. <https://doi.org/10.1126/science.1252230>
 26. Yasuda M, Chen B, Desnick RJ. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2019; 128 (3): 320-331. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.11.012>
 27. Masterman T, Hillert J. Genetics: Susceptibility and expressivity. In: *Masterman T, Hillert J (eds.) Handbook of multiple sclerosis*. Florida: CRC Press. 2006; p. 67-90
 28. Spofford JB. The relation between expressivity and selection against eyeless in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 1956; 41 (6): 938. <https://doi.org/10.1093/genetics/41.6.938>
 29. Kingdom R, Wright CF. Incomplete penetrance and variable expressivity: from clinical studies to population cohorts. *Frontiers in Genetics*, 2022; 13: 920390. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.920390>
 30. Cordell HJ. Epistasis: what it means, what it doesn't mean, and statistical methods to detect it in humans. *Human Molecular Genetics*, 2002; 11 (20): 2463-2468. <https://doi.org/10.1093/hmg/11.20.2463>
 31. Moore JH. A global view of epistasis. *Nature Genetics*, 2005; 37 (1):13-14. <https://doi.org/10.1038/ng0105-13>
 32. De Visser JAG, Cooper TF, Elena SF. The causes of epistasis. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2011; 278 (1725): 3617-3624. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.1537>
 33. Moore JH, Williams SM. Epistasis and its implications for personal genetics. *The American Journal of Human Genetics*, 2009; 85 (3): 309-320. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.08.006>
 34. Mogensen HL. The hows and whys of cytoplasmic inheritance in seed plants. *American Journal of Botany*, 1996; 83 (3): 383-404. <https://doi.org/10.1002/j.1537-2197.1996.tb12718.x>
 35. Birky CW. The inheritance of genes in mitochondria and chloroplasts: laws, mechanisms, and models. *Annual Review of Genetics*, 2001; 35: 125-148. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.35.102401.090231>
 36. Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nature Reviews Genetics*, 2005; 6 (5):389-402. <https://doi.org/10.1038/nrg1606>
 37. Avise JC. *Molecular Markers, Natural History, and Evolution*. New York: Springer; 2004
 38. Bendich AJ. Mitochondrial DNA, chloroplast DNA and the origins of development in eukaryotic organisms. *Biology Direct*, 2010; 5: 1-8. <https://doi.org/10.1186/1745-6150-5-42>.

39. Adrian-Kalchhauser I, Sultan SE, Shama LN, et al. Understanding 'non-genetic' inheritance: insights from molecular-evolutionary crosstalk. *Trends in Ecology & Evolution*, 2020; 35 (12): 1078-1089. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2020.08.011>
40. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science*, 1999; 283 (5407):1482-8. <https://doi.org/10.1126/science.283.5407.1482>
41. Giles RE, Blanc H, Cann HM et al. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1980; 77(11): 6715-6719. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.11.6715>
42. Şoroğlu CV, Berkay EG, Vural B. Mitokondriyal DNA, Anaerkil kalıtım ve insan. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 2020; 4(1): 1-7. <https://doi.org/10.26650/JAR-HS2021-783621>
43. Basse CW. Mitochondrial inheritance in fungi. *Current Opinion in Microbiology*, 2010; 13 (6): 712-719. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.09.003>
44. DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Archives of Neurology*, 1993; 50 (11): 1197-1208. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540110075008>
45. Alshial EE, Abdulghaney MI, Wadan AHS. Mitochondrial dysfunction and neurological disorders: a narrative review and treatment overview. *Life Sciences*, 2023; 334:122257. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122257>
46. Pakendorf B, Stoneking M. Mitochondrial DNA and human evolution. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2005; 6: 165-183. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.6.080604.162249>
47. Sugiura M. The chloroplast genome. *Plant Molecular Biology*, 1992; 19: 149-168. . <https://doi.org/10.1007/BF00015612>
48. Wicke S, Schneeweiss GM, dePamphilis CW. The evolution of the plastid chromosome in land plants: gene content, gene order, gene function. *Plant Molecular Biology*, 2011; 76: 273-297. <https://doi.org/10.1007/s11103-011-9762-4>
49. Daniell H, Lin CS, Yu M, et al. Chloroplast genomes: diversity, evolution, and applications in genetic engineering. *Genome Biology*, 2016; 17: 134. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1004-2>
50. Jansen RK, Cai Z, Raubeson LA, et al. Analysis of 81 genes from 64 plastid genomes resolves relationships in angiosperms and identifies genome-scale evolutionary patterns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007; 104 (49): 19369-19374. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709121104>
51. Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting: the emergence of an epigenetic paradigm. *Nature Reviews Genetics*, 2011; 12(8): 565-575. <https://doi.org/10.1038/nrg3032>
52. Aronica L, Fessler SN, Stone Rydbom E, et al. Perinatal nutrition as a key regulator of genomic imprinting: a new paradigm for maternal-child health. *Frontiers in Nutrition*, 2025; 12: 1681847. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1681847>
53. Bartolomei MS, Ferguson-Smith AC. Mammalian genomic imprinting. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2011; 3(7): a002592. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a002592>
54. Reik W, Walter J. Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nature Reviews Genetics*, 2001; 2(1): 21-32. <https://doi.org/10.1038/35047554>
55. Edwards CA, Ferguson-Smith AC. Mechanisms regulating imprinted genes in clusters. *Current Opinion in Cell Biology*, 2007; 19(3): 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2007.04.013>
56. John RM, Higgs, MJ, Isles AR. Imprinted genes and the manipulation of parenting in mammals. *Nature Reviews Genetics*, 2023; 24(11): 783-796. <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00644-3>
57. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nature Reviews Genetics*, 2006; 7(1): 21-33. <https://doi.org/10.1038/nrg1748>

58. Yang X, Smith SL, Tian XC, et al. Nuclear reprogramming of cloned embryos and its implications for therapeutic cloning. *Nature Genetics*, 2007; 39(3): 295-302. <https://doi.org/10.1038/ng1973>
59. Falconer DS, Mackay TFC. *Introduction to Quantitative Genetics*. London: Longman; 1996.
60. Sturm RA, Frudakis TN. Eye colour: portals into pigmentation genes and ancestry. *Trends in Genetics*, 2004; 20 (8): 327-332. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2004.06.010>
61. Lynch M, Walsh B. *Genetics and Analysis of Quantitative Traits*. Massachusetts: Oxford University Press; 1998.
62. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, et al. 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *The American Journal of Human Genetics*, 2017; 101(1): 5-22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
63. Snustad DP, Simmons MJ. *Principles of genetics*. New York: Wiley; 2015.
64. Charlesworth D, Charlesworth B, Marais G. Steps in the evolution of heteromorphic sex chromosomes. *Heredity*, 2005; 95 (2): 118-128. . <https://doi.org/10.1038/sj.hdy.6800697>
65. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 2014; 346: 1258096. <https://doi.org/10.1126/science.1258096>

EŞEYE BAĞLI KALITIM

Hasan Basri İLA¹
Rumeysa MEŞE²

GİRİŞ

Kalıtım mekanizmaları, genetik bilginin nesilden nesile aktarımını ve hücresel düzeydeki organizasyonunu inceleyen modern biyolojinin temel yapı taşlarından biridir. Bu bölümde, otozomal genlerden farklı bir genetik dinamiğe sahip olan ve doğrudan cinsiyet (eşey) kromozomları üzerinden nesillere aktarılan “eşeye bağlı kalıtım” kavramı ele alınacaktır. Konunun teorik temellerinden başlanarak, alanın tarihsel gelişim süreci, eşey kromozomlarının yapısal farklılıkları ve bu kromozomlara bağlı olarak ortaya çıkan spesifik kalıtım örüntüleri incelenecektir.

Eşeye Bağlı Kalıtımın Tanımı

Eşeye bağlı kalıtım, bir organizmanın fenotipik özelliklerini belirleyen genlerin, cinsiyet kromozomları üzerinde taşınması ve bu kromozomların kalıtımına bağlı olarak nesilden nesile aktarılmasıdır (1). Bu kalıtım şekli, özellikle X ve Y kromozomlarında bulunan genlerin iletilmesini kapsar ve bu nedenle, otozomal kalıttan farklılık gösterir. İnsan X kromozomu yaklaşık 900 gen içerirken, Y kromozomunun taşıdığı gen sayısı kullanılan referans genom ve anotasyon yöntemine göre değişmektedir; tamamlanmış T2T-Y dizisi önceki referanslarda tanımlanmamış çok sayıda gen ve gen kopyasını ortaya koymuştur. Bu dengesiz

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, hasanbasriila@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3221-8587

² Arş. Gör., Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, rmsmesee@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2788-1923

bağlı kalıtımın otozomal sistemlerden ayrılan özgün genetik dinamikleri kapsamlı bir biçimde ortaya konulmuştur. Cinsiyetin kromozomal, genetik ve çevresel belirleme mekanizmalarından, X inaktivasyonunun (Lyon Hipotezi) hücresel dozaj dengelemesindeki kritik rolüne kadar geniş bir spektrumda sunulan veriler, disiplinin teorik derinliğini yansıtmaktadır. Klinik genetik perspektifinden ele alınan cinsiyet gelişim bozuklukları (DSD), androjen duyarsızlığı sendromu ve hermafroditizm gibi kompleks patolojiler, kaskad analizleri ve modern tanı platformlarıyla (PGT, prenatal tanı) bütünleştirilmiştir. Geleceğe yönelik tek hücre sekanslaması, epigenetik modifikasyon haritalamaları ve CRISPR tabanlı lokus düzenleme teknolojileri, eşeye bağlı kalıtım paternlerinin hem tanısal hassasiyetini artıracığını hem de translasyonel tıp uygulamalarında yeni terapötik ufuklar açacağını göstermektedir.

Yapay Zekâ Kullanım Beyanı

Bu bölümün hazırlanmasında üretken yapay zekâ (ÜYZ) imkânları, yalnızca metnin okunurluğunun artırılması, dilbilgisi ve imlâ denetiminin yapılması, akademik üslubun iyileştirilmesi amacıyla destekleyici araçlar olarak kullanılmıştır. ÜYZ modellerinden herhangi bir bilimsel içerik, veri, analiz, yorum, formül veya özgün fikir üretilmesi amacıyla yararlanılmamıştır.

Bölümde yer alan tüm bilimsel içeriklerin doğruluğu, literatür taramasının bütünlüğü, sunulan kavram ve değerlendirmelerin geçerliliği ile metnin nihai biçiminden doğacak tüm hukuki ve bilimsel sorumluluk yazarlara aittir.

KAYNAKLAR

1. William S. Klug, Michael R. Cummings, Charlotte A. Spencer, Michael A. Palladino. *Concepts of Genetics*. 12th ed. Pearson; 2019.
2. Morgan TH. Sex Limited Inheritance in *Drosophila*. *Science*. 1910;32(812):120–2. doi:10.1126/SCIENCE.32.812.120 PubMed PMID: 17759620.
3. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter. *Molecular Biology of the Cell* [Internet]. 4th ed. New York: Garland Science; 2002 [cited 2024 Oct 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>
4. Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F Willard. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine* [Internet]. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2016 [cited 2024 Oct 26]. 1–532 p. Available from: <https://shop.elsevier.com/books/thompson-and-thompson-genetics-in-medicine/nussbaum/978-1-4377-0696-3>
5. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001 409:6822. 2001 Feb 1;409(6822):860–921. doi:10.1038/35057062 PubMed PMID: 11237011.

6. Graves JAM. Sex chromosome specialization and degeneration in mammals. *Cell*. 2006 Mar 10;124(5):901–14. doi:10.1016/J.CELL.2006.02.024 PubMed PMID: 16530039.
7. McKusick VA. On the X chromosome of man. *Q Rev Biol*. 1962;37:69–175. doi:10.1086/403631 PubMed PMID: 13932119.
8. Jobling MA, Tyler-Smith C. The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age. *Nat Rev Genet*. 2003 Aug 1;4(8):598–612. doi:10.1038/NRG1124 PubMed PMID: 12897772.
9. Hughes IA. Minireview: sex differentiation. *Endocrinology*. 2001;142(8):3281–7. doi:10.1210/ENDO.142.8.8406 PubMed PMID: 11459768.
10. Wolpert LLW, Cheryll Tickle, Alfonso Martinez Arias. Principles of development [Internet]. 5th ed. Oxford University Press; 2015 [cited 2024 Oct 26]. 1–695 p. Available from: https://books.google.com/books/about/Principles_of_Development.html?hl=tr&id=dfvVoQEACAAJ
11. Gilbert SF. Developmental Biology. Development Biology: 6th edition [Internet]. 6th ed. Sinauer Associates; 2000 [cited 2024 Oct 26]. 1–719 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9983/>
12. Sax L. How common is intersex? a response to Anne Fausto-Sterling. *J Sex Res*. 2002;39(3):174–8. doi:10.1080/00224490209552139 PubMed PMID: 12476264.
13. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):158–80. doi:10.1159/000442975 PubMed PMID: 26820577.
14. Turnpenny PD, Ellard S, Cleaver R. Emery's Elements of Medical Genetics and Genomics. 16th ed. UK: Exeter: Elsevier; 2020. 51–66 p.
15. Jarne P, Auld JR. Animals mix it up too: the distribution of self-fertilization among hermaphroditic animals. *Evolution*. 2006;60(9):1816. doi:10.1554/06-246.1 PubMed PMID: 17089966.
16. Munday PL, Buston PM, Warner RR. Diversity and flexibility of sex-change strategies in animals. *Trends Ecol Evol*. 2006 Feb 1;21(2):89–95. doi:10.1016/J.TREE.2005.10.020/ASSET/F871701C-195A-46A6-97AB-C784BAE6F32B/MAIN.ASSETS/GR4.SML PubMed PMID: 16701480.
17. Lyon MF. Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961 190:4773. 1961;190(4773):372–3. doi:10.1038/190372a0 PubMed PMID: 13764598.
18. Barr ML, Bertram EG. A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. *Nature*. 1949;163(4148):676–7. doi:10.1038/163676a0 PubMed PMID: 18120749.
19. Brown TA. Genomes. UK: Wiley-Liss Manchester [Internet]. 2nd ed. Oxford: Wiley-Liss; 2002 [cited 2024 Oct 26]. 1–572 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21128/> PubMed PMID: 20821850.

BAĞLANTI VE REKOMBİNASYON

Bahri Devrim ÖZCAN¹
Elif DİKKAYA²

GİRİŞ

Gregor Mendel, 1865 yılında yayımladığı çalışmasında kalıtımın iki temel yasasını ortaya koymuştu: ayrılma yasası ve bağımsız dağılım yasası. Monohibrit kalıtım temeline dayanan ayrılma yasasına göre bir bireyin sahip olduğu alel çifti, gamet oluşumu sırasında birbirinden ayrılır. Mendel'in birden fazla karakter çiftini aynı anda incelediği dihibrit çaprazlamalar sonucunda elde ettiği 9:3:3:1 oranına dayanarak formüle ettiği bağımsız dağılım yasasına göre ise farklı gen çiftleri gametlere birbirinden bağımsız olarak dağılır (1). Ancak Mendel'in çalıştığı karakterlerde rol oynayan gen çiftlerinin bazılarının farklı kromozomlarda, bazılarının ise aynı kromozom üzerinde fakat birbirine çok uzak konumlarda yer aldığı bugün bilinmektedir (Tablo 1) (2). Çalıştığı genlerin aynı kromozom üzerinde ve birbirlerine yakın konumda bulunmaları durumunda Mendel, bağımsız dağılım yasasını o gün için ortaya koyamayacaktı.

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü, bdozcan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9198-656X

² Dr., Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, edikkaya@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1896-9608

talama, hastalık ilişkilendirme ve ıslah programlarının da kavramsal temelini oluşturmaktadır.

Üretken yapay zeka kullanım beyanı

Bu bölümün hazırlanmasında üretken yapay zekâ (ÜYZ) imkânları, yalnızca metnin okunurluğunun artırılması, dilbilgisi ve imlâ denetiminin yapılması, akademik üslubun iyileştirilmesi amacıyla destekleyici araçlar olarak kullanılmıştır. ÜYZ modellerinden herhangi bir bilimsel içerik, veri, analiz, yorum, formül veya özgün fikir üretilmesi amacıyla yararlanılmamıştır.

Bölümde yer alan tüm bilimsel içeriklerin doğruluğu, literatür taramasının bütünlüğü, sunulan kavram ve değerlendirmelerin geçerliliği ile metnin nihai biçiminden doğacak tüm hukukî ve bilimsel sorumluluk yazarlara aittir.

KAYNAKLAR

1. Mendel G. Versuche über Pflanzenhybriden. Verh Naturforsch Ver Brünn. 1866;4:3-47.
2. Blixt S. Why didn't Gregor Mendel find linkage? Nature. 1974;250(5462):131-3.
3. Bateson W, Saunders ER, Punnett RC. Experimental studies in the physiology of heredity. Rep Evol Comm R Soc. 1905;2:1-131.
4. Morgan TH. An attempt to analyze the constitution of the chromosomes on the basis of sex-limited inheritance in *Drosophila*. J Exp Zool. 1911;11(4):365-413.
5. Sturtevant AH. The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association. J Exp Zool. 1913;14(1):43-59.
6. Griffiths AJF, Wessler SR, Carroll SB, et al. Introduction to genetic analysis. 11th ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2015.
7. Lewin B, Krebs JE, Goldstein ES, et al. Lewin's genes XI. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2014.
8. Morgan TH. Sex limited inheritance in *Drosophila*. Science. 1910;32(812):120-2.
9. Morgan TH, Sturtevant AH, Muller HJ, et al. The mechanism of Mendelian heredity. New York: Henry Holt and Company; 1915.
10. Brooker RJ. Genetics: analysis and principles. 6th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
11. Kuru M, Ergene S. Genetik (Örnek Problemlerle). 4th ed. Konya: Palme Yayıncılık; 2014. ISBN: 975-7477-98-2.
12. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA, et al. Concepts of genetics. 12th ed. Boston: Pearson Education; 2019.
13. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nat Rev Genet. 2001;2(4):280-91.
14. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular biology of the cell. 6th ed. New York: Garland Science; 2015.
15. Haldane JBS. The combination of linkage values and the calculation of distances between the loci of linked factors. J Genet. 1919;8(4):299-309.
16. Sturtevant AH. The behavior of the chromosomes as studied through linkage. Z Indukt Abstamm Vererbungsl. 1915;13(1):234-87.

17. Barton NH, Charlesworth B. Why sex and recombination? *Science*. 1998;281(5385):1986-90.
18. Petes TD. Meiotic recombination hot spots and cold spots. *Nat Rev Genet*. 2001;2(5):360-9.
19. Jensen-Seaman MI, Furey TS, Payseur BA, Lu Y, Roskin KM, Chen CF, et al. Comparative recombination rates in the rat, mouse, and human genomes. *Genome Res*. 2004;14(4):528-38.
20. Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet*. 1980;32(3):314-31.
21. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016;17(6):333-51.
22. Slatkin M. Linkage disequilibrium--understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nat Rev Genet*. 2008;9(6):477-85.
23. Meuwissen TH, Hayes BJ, Goddard ME. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*. 2001;157(4):1819-29.

GİRİŞ

Genetik biliminin sürekli gelişen bir alt disiplini olan sitogenetik, canlıların genetik yapı taşlarını hücresel ve mikroskobik düzeyde incelemeye olanak tanıyan temel bir çalışma alanıdır. Hücre çekirdeğinde yer alan ve kalıtım materyalini taşıyan kromozomların yapısını, davranışını ve hücresel işlevlerini araştıran bu bilim dalı, modern biyolojinin temel yapı taşlarından birini oluşturmaktadır.

Adını Yunanca “cyto” (hücre) ve “genetics” (kalıtım bilimi) kelimelerinden alan sitogenetik, hücresel düzeyde genetik materyalin organizasyonunu ve dinamiklerini inceleyerek, genetik bilginin nesiller arası aktarım mekanizmalarını ve bu süreçte ortaya çıkabilecek varyasyonları açıklar. Bu disiplin kapsamındaki çalışmalar; kromozomların morfolojisini, sayısını ve yapısal düzenini analiz ederek genetik hastalıkların tanısından evrimsel mekanizmaların aydınlatılmasına kadar geniş bir perspektifte bilimsel ve klinik uygulamalar sunmaktadır (1).

Sitogenetiğin biyoloji ve tıptaki uygulama alanları, insan genetiğinden ekosistem dinamiklerine kadar oldukça geniş bir çerçeveyi kapsar. Tıbbi genetikte, prenatal (doğum öncesi) tanıdan onkolojik araştırmalara kadar pek çok aşamada sitogenetik analiz teknikleri rutin olarak kullanılmaktadır. Temel biyolojide ise türler arası filogenetik ilişkilerin saptanması ve biyoçeşitliliğin korunması gibi kritik alanlarda sitogenetik veriler belirleyici bir role sahiptir.

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, hasanbasriila@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3221-8587

² Arş. Gör., Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, rmsmesee@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2788-1923

3D Genom Organizasyonunun Hi-C Tekniği ile İncelenmesi: Nörodegeneratif hastalıklarda kromatin organizasyonunun rolünü incelemek için Hi-C tekniği kullanılmaktadır. Sağlıklı ve hastalıklı beyin dokusunda kromatin etkileşimlerinin haritalanması, hastalık durumunda değişen kromatin etkileşimlerinin ve potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesini sağlar. Bu çalışmalar, nörodegeneratif hastalıkların moleküler mekanizmalarının anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önemli bilgiler sağlar.

Bu vaka çalışmaları, sitogenetik konularındaki bilgi ve becerileri uygulamalı bir şekilde geliştirmeye olanak tanır. Gerçek dünya örnekleri ve araştırma uygulamaları, teorik bilgilerin pratiğe dökülmesi açısından önemlidir ve okuyucunun bu alandaki profesyonel becerilerini artırır.

Yapay Zekâ Kullanım Beyanı

Bu bölümün hazırlık sürecinde, metnin dilbilgisi açısından denetlenmesi, okunabilirliğinin artırılması ve akademik akıcılığın sağlanması amacıyla yapay zekâ tabanlı dil modellerinden destek alınmıştır. Bölümde yer alan tüm bilimsel veriler, fikirler, analizler ve kaynaklar tamamen yazarlara aittir. Üretilen metnin bilimsel doğruluğu, özgünlüğü ve bütünlüğü yazarlar tarafından bizzat denetlenmiş ve onaylanmıştır.

KAYNAKLAR

1. D. P. Snustad. Principles of Genetics. 8th ed. Wiley; 2022.
2. Nejla Serakinci, Emel Karaöz San. Cytogenetic Techniques in Human and Animal Chromosomes. In: Cytogenetics - Classical and Molecular Strategies. IntechOpen; 2020.
3. Harvey Lodish, Arnold Berk, Chris A. Kaiser, Monty Krieger, Anthony Bretscher, Hidde Ploegh, et al. Molecular Cell Biology. 9th ed. W. H. Freeman; 2021.
4. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff, Keith Roberts, et al. Molecular Biology of the Cell [Internet]. 6th ed. Garland Science; 2014 [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>
5. Peter D. Turnpenny, Sian Ellard. Emery's Elements of Medical Genetics and Genomics. 16th ed. Elsevier; 2022.
6. King RC. A dictionary of genetics. 7th ed. Oxford University Press; 2011.
7. Jane B. Reece, Lisa A. Urry, Michael L. Cain, Steven A. Wasserman, Peter V. Minorsky, Robert B. Jackson. Campbell Biology. 12th ed. Pearson; 2022.
8. Caspersen T, Lomakka G, Möller A. Computerized chromosome identification by aid of the quinacrine mustard fluorescence technique. Hereditas. 1971 Mar 1;67(1):103–9. doi:10.1111/J.1601-5223.1971.TB02364.X PubMed PMID: 4142003.
9. Thomas Liehr. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) - Application Guide. 2nd ed. Springer; 2017.

10. Raudsepp T, Chowdhary BP. FISH for mapping single copy genes. In: Molecular Cytogenetics. Humana Press; 2008. p. 31–49.
11. Basrur PK, Stranzinger G. Veterinary cytogenetics: past and perspective. Cytogenet Genome Res. 2008 May;120(1–2):11–25. doi:10.1159/000118737 PubMed PMID: 18467822.
12. Rubes J, Kubickova S, Musilova P. Cytogenetics of Farm Animals. In: R. A. Meyers, editor. Encyclopedia of Animal Science. 3rd ed. CRC Press; 2019.
13. Larkin DM, Pape G, Donthu R, Auviel L, Welge M, Lewin HA. Breakpoint regions and homologous syntenic blocks in chromosomes have different evolutionary histories. Genome Res. 2009 May;19(5):770–7. doi:10.1101/GR.086546.108 PubMed PMID: 19342477.
14. Groenen MAM, Archibald AL, Uenishi H, Tuggle CK, Takeuchi Y, Rothschild MF, et al. Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution. Nature. 2012 Nov 15;491(7424):393–8. doi:10.1038/NATURE11622 PubMed PMID: 23151582.
15. Georges M, Charlier C, Hayes B. Harnessing genomic information for livestock improvement. Nature Reviews Genetics 2018 20:3. 2018 Dec 4;20(3):135–56. doi:10.1038/s41576-018-0082-2 PubMed PMID: 30514919.
16. Skinner BM, Robertson LBW, Tempest HG, Langley EJ, Ioannou D, Fowler KE, et al. Comparative genomics in chicken and Pekin duck using FISH mapping and microarray analysis. BMC Genomics. 2009 Aug 5;10(1):1–11. doi:10.1186/1471-2164-10-357/TABLES/1 PubMed PMID: 19656363.
17. Meadows JRS, Cemal I, Karaca O, Gootwine E, Kijas JW. Five Ovine Mitochondrial Lineages Identified From Sheep Breeds of the Near East. Genetics. 2007 Mar;175(3):1371. doi:10.1534/GENETICS.106.068353 PubMed PMID: 17194773.
18. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerrière A, Vital A, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. Nature Genetics 2006 38:1. 2005 Dec 20;38(1):24–6. doi:10.1038/ng1718 PubMed PMID: 16369530.
19. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. Am J Hum Genet. 2010 May 14;86(5):749–64. doi:10.1016/j.ajhg.2010.04.006 PubMed PMID: 20466091.
20. Dopman EB, Hartl DL. A portrait of copy-number polymorphism in *Drosophila melanogaster*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Dec 11;104(50):19920–5. doi:10.1073/pnas.0709888104 PubMed PMID: 18056801.
21. Yu P, Wang CH, Xu Q, Feng Y, Yuan XP, Yu HY, et al. Genome-wide copy number variations in *Oryza sativa* L. BMC Genomics. 2013 Sep 23;14(1). doi:10.1186/1471-2164-14-649 PubMed PMID: 24059626.
22. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. Science. 2014 Nov 28;346(6213). doi:10.1126/SCIENCE.1258096 PubMed PMID: 25430774.
23. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering. Cell. 2014 Jun 6;157(6):1262. doi:10.1016/J.CELL.2014.05.010 PubMed PMID: 24906146.

KROMOZOM VE GENOM MUTASYONLARI

Veysel BAY¹
Berrin ÖZDİL²

GİRİŞ

Genetik çeşitliliğin temelini oluşturan mutasyonlar, organizmaların evrimsel süreçlerinden hastalık mekanizmalarına kadar geniş bir alanda kritik rol oynar. Mutasyonlar genellikle DNA dizilimindeki noktasal değişiklikler olarak tanımlansa da kromozomal ve genomik düzeyde meydana gelen daha büyük ölçekli değişimler, fenotipik sonuçlar açısından çok daha belirleyici olabilir. Özellikle kromozomal yeniden düzenlemeler, genlerin ekspresyon seviyelerini ve etkileşim ağlarını değiştirerek organizmaların biyolojik işleyişinde derin etkiler yaratabilir. Bu tür değişimler, bazı durumlarda adaptif avantajlar sağlarken, diğer durumlarda genetik hastalıklara veya embriyonik letalitete yol açabilir (1,2).

Diploid türlerin çoğu tipik olarak iki haploid kromozom setine sahip olsa da bu düzen bazı bireylerde değişiklik gösterebilir. Bu değişimler, toplam kromozom sayısındaki artış veya azalış, belirli genlerin ya da kromozom bölgelerinin kaybı veya çoğalması ve genetik materyalin aynı kromozom içinde ya da farklı kromozomlar arasında yeniden düzenlenmesi şeklinde ortaya çıkabilir. Bu tür yapısal değişiklikler gen mutasyonlarından ayrılabilmesi için kromozom mutasyonları veya kromozom anomalileri olarak adlandırılır (3,4).

¹ Doç. Dr., Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, veysel.bay@ege.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-9339-4840

² Dr. Öğr. Üyesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD., berrin.ozdil.bay@ege.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6081-2308

CRISPR-Cas9'un kullanımı, hücrelerde genetik düzeltmeler yapmak için güçlü bir araç sağlarken, aynı zamanda genetik mühendislik ve biyoteknoloji alanlarında daha geniş uygulama alanlarının açılmasına da imkân tanıyacaktır. Bu teknoloji, yalnızca insan sağlığı için değil, tarım, hayvancılık ve biyoteknoloji gibi sektörlerde de verimliliği artırma, hastalıkları engelleme ve yeni ürünler geliştirme konusunda büyük potansiyel taşımaktadır.

Yapay Zekâ ve Genomik Veri Analizi

Yapay zekâ (YZ) ve makine öğrenimi, genomik veri analizi alanında devrim yaratmaktadır. Özellikle, genetik çeşitliliğin ve yapıların anlaşılması, büyük veri setlerinden elde edilen bilgilerin analiziyle daha da güçlenmektedir. CNV'ler, genetik hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynayabilir ve bu değişikliklerin fenotipik etkilerini anlamak, kişiye özel tedavi stratejilerinin oluşturulmasına olanak tanıyabilir. Makine öğrenimi algoritmaları, CNV'lerin fenotip üzerindeki etkilerini tahmin etmede kullanılarak, genetik bozuklukların erken teşhisi ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir. Bu algoritmalar, büyük genomik veri kümeleri üzerinde eğitildiğinde, genetik değişikliklerin hastalıklarla olan ilişkilerini daha hassas bir şekilde ortaya koyabilir. Bu gelişmeler, özellikle kanser, kalp hastalıkları gibi genetik kökenli hastalıkların tedavisinde devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Yapay zekâ destekli genomik analizlerin, biyoteknoloji ve tıp alanlarında daha geniş ve etkili uygulamalarının önü açılacaktır (47,48).

KAYNAKLAR

1. Harewood L, Fraser P. The impact of chromosomal rearrangements on regulation of gene expression. *Human molecular genetics*. 2014;23 R1. 10.1093/hmg/ddu278
2. Ghavi-Helm Y. Functional consequences of chromosomal rearrangements on gene expression: not so deleterious after all? *Journal of molecular biology*. 2020; 10.1016/j.jmb.2019.09.010
3. Bowers J, Paterson A. Chromosome number is key to longevity of polyploid lineages. *The New phytologist*. 2021; 10.1111/nph.17361
4. Oteo J, Oteo-García G. Mutations along human chromosomes: How randomly scattered are they? *Physical review E*. 2022;106 6-1:64404. 10.1103/physreve.106.064404
5. Zarrei M, MacDonald J, Merico D, et al. A copy number variation map of the human genome. *Nature Reviews Genetics*. 2015;16:172–83. 10.1038/nrg3871
6. Chunduri N, Storchová Z. The diverse consequences of aneuploidy. *Nature Cell Biology*. 2019;21:54–62. 10.1038/s41556-018-0243-8
7. Santaguida S, Amon A. Short- and long-term effects of chromosome mis-segregation and aneuploidy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2015;16:473–85. 10.1038/nrm4025

8. Siegel J, Amon A. New insights into the troubles of aneuploidy. *Annual review of cell and developmental biology*. 2012;28:189–214. 10.1146/annurev-cellbio-101011-155807
9. Shakoori AR, Aftab S, Shakoori FR. Numerical Changes in Chromosomes. *Chromosome Structure and Aberrations*. 2017;275–306.
10. Nguyen D, Distèche C. Dosage compensation of the active X chromosome in mammals. *Nature Genetics*. 2006;38:47–53. 10.1038/ng1705
11. Lundberg L, Figueiredo M, Stenberg P, et al. Buffering and proteolysis are induced by segmental monosomy in *Drosophila melanogaster*. *Nucleic Acids Research*. 2012;40:5926–37. 10.1093/nar/gks245
12. Lee H, McManus CJ, Cho D-Y, et al. DNA copy number evolution in *Drosophila* cell lines. *Genome biology*. 2014;15:1–20.
13. Johnson AF, Nguyen HT, Veitia RA. Causes and effects of haploinsufficiency. *Biological Reviews*. 2019;94(5):1774–85.
14. Chunduri NK, Barthel K, Storchova Z. Consequences of chromosome loss: why do cells need each chromosome twice? *Cells*. 2022;11(9):1530.
15. Chunduri NK, Menges P, Zhang X, et al. Systems approaches identify the consequences of monosomy in somatic human cells. *Nature communications*. 2021;12(1):5576.
16. Cromie G, Dudley A. Aneuploidy: Tolerating Tolerance. *Current Biology*. 2015;25. 10.1016/j.cub.2015.06.056
17. Zeng D, Guan J, Luo J, et al. A transcriptomic view of the ability of nascent hexaploid wheat to tolerate aneuploidy. *BMC Plant Biology*. 2020;20. 10.1186/s12870-020-2309-6
18. Torres EM. Consequences of gaining an extra chromosome. *Chromosome Research*. 2023;31(3):24.
19. Ahmad M, Silvera-Redondo C, Hamdan Rodríguez M. Nondisjunction and chromosomal anomalies. *Revista Salud Uninorte*. 2010;26(1):117–33.
20. Sun S, Liu K, Xue C, et al. Genome-Wide Effects on Gene Expression Between Parental and Filial Generations of Trisomy 11 and 12 of Rice. *Rice*. 2023;16(1):17.
21. Khush GS. Trisomics and alien addition lines in rice. *Breeding science*. 2010;60(5):469–74.
22. Frawley LE, Orr-Weaver TL. Polyploidy. *Current Biology*. 2015;25(9):R353–8.
23. Van de Peer Y, Mizrahi E, Marchal K. The evolutionary significance of polyploidy. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(7):411–24.
24. Lavana UC. Polyploidy, body size, and opportunities for genetic enhancement and fixation of heterozygosity in plants. *The Nucleus*. 2013;56(1):1–6.
25. Baduel P, Bray S, Vallejo-Marin M, et al. The “Polyploid Hop”: shifting challenges and opportunities over the evolutionary lifespan of genome duplications. *Frontiers in Ecology and Evolution*. 2018;6:117.
26. Mason AS, Wendel JF. Homoeologous exchanges, segmental allopolyploidy, and polyploid genome evolution. *Frontiers in genetics*. 2020;11:1014.
27. Tayalé A, Parisod C. Natural pathways to polyploidy in plants and consequences for genome reorganization. *Cytogenetic and genome research*. 2013;140(2–4):79–96.
28. Rozy AA, Othman R, Ahmad D Bin, et al. Heat shock treatments for polyploid induction in *Clarias gariepinus*: Different time after fertilization and treatment duration. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2022;1119(1):12047. 10.1088/1755-1315/1119/1/012047
29. Eng W-H, Ho W-S. Polyploidization using colchicine in horticultural plants: A review. *Scientia Horticulturae*. 2019;246:604–17. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2018.11.010>
30. Zhou Q, Cheng X, Kong B, et al. Heat shock-induced failure of meiosis I to meiosis II transition leads to 2n pollen formation in a woody plant. *Plant Physiology*. 2022 Aug 1;189(4):2110–27. 10.1093/plphys/kiac219

31. Ortiz Ríos R. Polyploidy and Plant Breeding BT - Plant Breeding in the Omics Era. In: Ortiz Ríos R, editor. *Plant Breeding in the Omics Era*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 201–23. 10.1007/978-3-319-20532-8_11
32. Islam MM, Deepo DM, Nasif SO, et al. Cytogenetics and Consequences of Polyploidization on Different Biotic-Abiotic Stress Tolerance and the Potential Mechanisms Involved. Vol. 11, *Plants*. 2022. 10.3390/plants11202684
33. Mwathi MW, Schiessl S V, Batley J, et al. “Doubled-haploid” allohexaploid Brassica lines lose fertility and viability and accumulate genetic variation due to genomic instability. *Chromosoma*. 2019;128(4):521–32. 10.1007/s00412-019-00720-w
34. Rey M-D, Ramírez C, Martín AC. Wheat, Rye, and Barley Genomes Can Associate during Meiosis in Newly Synthesized Trigeneric Hybrids. Vol. 10, *Plants*. 2021. 10.3390/plants10010113
35. Chen ZJ, Sreedasyam A, Ando A, et al. Genomic diversifications of five *Gossypium* allopolyploid species and their impact on cotton improvement. *Nature Genetics*. 2020;52(5):525–33. 10.1038/s41588-020-0614-5
36. Wertheim B, Beukeboom LW, van de Zande L. Polyploidy in Animals: Effects of Gene Expression on Sex Determination, Evolution and Ecology. *Cytogenetic and Genome Research*. 2013 Jun 28;140(2–4):256–69. 10.1159/000351998
37. Preston RJ. Chromosome Aberrations. In: Wexler PBT-E of T (Third E, editor. *Encyclopedia of Toxicology* (Third Edition). Oxford: Academic Press; 2014. p. 955–8. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00010-5>
38. Weissbein U, Schachter M, Egli D, et al. Analysis of chromosomal aberrations and recombination by allelic bias in RNA-Seq. *Nature Communications*. 2016;7(1):12144. 10.1038/ncomms12144
39. Gersh M, Sa G, Pasztor L, et al. Evidence for a distinct region causing a cat-like cry in patients with 5p deletions. *American journal of human genetics*. 1995;56 6:1404–10.
40. Wolfner MF, Miller DE. Alfred Sturtevant Walks into a Bar: Gene Dosage, Gene Position, and Unequal Crossing Over in *Drosophila*. *Genetics*. 2016 Nov 1;204(3):833–5. 10.1534/genetics.116.195891
41. van Paassen BW, van der Kooi AJ, van Spaendonck-Zwarts KY, et al. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9(1):38. 10.1186/1750-1172-9-38
42. Wang L, Dong B, Xie Y, et al. The molecular mechanisms of recombinant chromosome 18 with parental pericentric inversions and a review of the literature. *Journal of Human Genetics*. 2023;68(9):625–34. 10.1038/s10038-023-01157-x
43. Gumus E. Two Rare Variants of Down Syndrome: Down-Turner Syndrome and Down Syndrome with Translocation (13:14): A Case Report. *Iranian journal of public health*. 2019 Nov;48(11):2079–82.
44. Kang Z-J, Liu Y-F, Xu L-Z, et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chinese Journal of Cancer*. 2016;35(1):48. 10.1186/s40880-016-0108-0
45. Kraft K, Geuer S, Will AJ, et al. Deletions, Inversions, Duplications: Engineering of Structural Variants using CRISPR/Cas in Mice. *Cell Reports*. 2015 Feb 10;10(5):833–9. 10.1016/j.celrep.2015.01.016
46. Luthra R, Kaur S, Bhandari K. Applications of CRISPR as a potential therapeutic. *Life Sciences*. 2021;284:119908. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119908>
47. Choi J, Jeon S, Kim D, et al. A scalable artificial intelligence platform that automatically finds copy number variations (CNVs) in journal articles and transforms them into a database: CNV extraction, transformation, and loading AI (CNV-ETLAI). *Computers in Biology and Medicine*. 2022;144:105332. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105332>
48. Goh CJ, Kwon H-J, Kim Y, et al. Improving CNV Detection Performance in Microarray Data Using a Machine Learning-Based Approach. Vol. 14, *Diagnostics*. 2024. 10.3390/diagnostics14010084

GİRİŞ

Hayvancılıkta genetik bilimi, hayvanların üretim performansını artırmak ve çevresel koşullara uyum yeteneklerini geliştirmek açısından büyük bir öneme sahiptir. Hayvancılıkta verimliliğin artırılması, genetik özelliklerin bilinçli bir şekilde yönlendirilmesiyle mümkündür. Genetikçiler ve ıslah uzmanları, ekonomik değeri olan hayvanların genetik yapıları üzerinde çalışmaya odaklansalar da, yalnızca bir hayvanın fenotipinde gözlemlenebilen ve ölçülebilen özelliklerini inceleyebilirler. Bu nedenle, bir popülasyonun biyolojik potansiyelini ortaya çıkarabilmek için fenotipik varyasyonun analizi zorunludur. Fenotipik varyasyon hem kantitatif (ölçülebilir) hem de kalitatif (niteliksel) varyasyon açısından değerlendirilir. Kantitatif özellikler, süt verimi, et randımanı gibi sayısal verilerle ifade edilirken, kalitatif özellikler daha çok hayvanın dış görünüşü, renk, tüy yapısı, durumu gibi nitel özellikleri kapsar. Her iki varyasyon türü aynı temel genetik faktörlere dayansa da, analiz yöntemleri birbirinden farklıdır.

Kalitatif genetik, belirgin ve genellikle Mendel kanunlarına uygun olarak kalıtımsal özelliklerle ilgilenir. Bu bölümde, kalitatif genetiğin temel kavramları ele alınacak ve hayvancılıkta önem taşıyan kalitatif özellikler çeşitli örneklerle açıklanacaktır. Bu kapsamda, kalitatif özelliklerin genetik temelleri üzerinde durulacak; sürekli varyasyon gösteren ve çok sayıda genin etkisiyle ortaya çıkan kantitatif özellikler ise kitabın ilerleyen bölümlerinde ayrı olarak incelenecektir.

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, makyan@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0549-0662,

Bu bölümde ele alınan kalitatif özellikler, keskin sınırlarla ayrılan ve çoğunlukla Mendel kalıtımına uygun olarak açıklanan karakterlerdir. Buna karşılık, sürekli varyasyon gösteren ve çok sayıda genin etkisi altında ortaya çıkan kantitatif özellikler kitabın ilgili bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmaktadır. Bu iki yaklaşım birlikte değerlendirildiğinde, genetik varyasyonun daha kapsamlı anlaşılması mümkün olmakta ve hayvansal üretimde sürdürülebilir verim artışı sağlanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aksoy AR, *Hayvan Islahı*. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Kars Ders Notu, 2003.
2. Tave D, *Genetics For Fish Hatchry Managers*, AVI Publishing Company, Inc. Westport, Connecticut, 1986.
3. Akman N. Hayvan Islahı. Ertuğrul M (ed.) *Hayvan Yetiştirme* içinde. Anadolu Üniversitesi Yayını No: 2255, Açıköğretim Fakültesi Yayını No: 1252; 2011.p.44-81.
4. Aiello D, Patel K, Lasagna E. The myostatin gene: an overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals. *Animal genetics*. 2018;49(6), 505-519. doi:10.1111/age.12696
5. Tsiaras AM, Bargouli GG, Banos G. et al. Effect of Kappa-casein and beta-lactoglobulin loci on milk production traits and reproductive performance of Holstein cows. *Journal Dairy Sciences*. 2005; 88(1): 327-334. doi:10.3168/jds.S0022-0302(05)72692-8
6. Vaccari G, Bari MAD, Morelli L, et al. Identification of an alelic variant of the goat PrP gene associated with resistance to scrapie. *Journal of General Virology*. 2006;87(5):1395-1402. doi:10.1099/vir.0.81485-0
7. Piper LR, Bindon BM, Davis GH. The single gene inheritance of the high litter size of the Booroola Merino. Land RB and Robinson DW (eds.), *Genetics of Reproduction in sheep*. Butterworths, London, 1985. p.115-125.
8. Simm G, Pollott G, Mrode R, et al. *Çiftlik Hayvanlarının Genetik Islahı*. (Mehmet İhsan SOY-SAL Çev. ed). Ankara: Nobel akademik yayıncılık; 2022.
9. McPherron AC, Lee SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proceeding of the National Academy Sciences of the United States of America*. 1997;94(23):12457-61. doi: 10.1073/pnas.94.23.12457.
10. Ramunno L, Cosenza G, Pappalardo M, et al. Characterization of two new aleles at the goat CSN1S2 locus. *Animal Genetics*. 2001;32(5):264-268. doi: 10.1046/j.1365-2052.2001.00786.x.
11. Leroy G, Besbes B, Boettcher P, et al. Rare phenotypes in domestic animals: Unique resources for multiple applications. *Animal Genetics*. 2016;47(2), 141-153. doi:10.1111/age.12393
12. Şahin Ö, Boztepe S. The potential status of A1 and A2 variants of bovine beta-casein locus of some indigenous genetic resources reared in Turkey. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 2022;73(2), 4211-4218. doi: 10.12681/jhvms.27018
13. Rice VA, Andrews FN, Warwick EJ, et al. *Breeding And Improvement of Farm Animals*. 6th ed. Mc Graw Hill Book Company, New York. 1966.
14. Fontanesi L, Calo DG, Galimberti G, et al. A candidate gene association study for nine economically important traits in Italian Holstein cattle. *Animal genetics*. 2014;45(4), 576-580. doi:10.1111/age.12164
15. Griffiths AJF, Wessler SR, Lewontin RC, Carroll SB. *Introduction to Genetic Analysis*. 9th edition, Freeman and Company, USA, 2008.

16. Nicholas FW. *Introduction to Veterinary Genetics*. 3rd ed. Wiley-Blackwell Publishing; 2010.
17. Van Eenennaam AL, Wells KD, Murray JD. Proposed U.S. regulation of gene-edited food animals is not fit for purpose. *npj Science of Food*. 2019;3: 3 doi:10.1038/s41538-019-0035-y
18. Carlson DE, Lancto CA, Zang B, et al. Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nature Biotechnology*. 2016;34(5):479-481. doi:10.1038/nbt.3560
19. Whitworth KM, Rowland RRR, Ewen CL, et al. Gene-edited pigs are protected from porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Nature Biotechnology* 2016;34(1):20-22. doi:10.1038/nbt.3434

KANTİTATİF GENETİK

Makbule BAYLAN¹

GİRİŞ

Genetik biliminin önemli bir alt dalı olan kantitatif genetik, sürekli varyasyon gösteren özelliklerin kalıtımını inceleyen bir disiplindir. Mendel genetiğinde ele alınan karakterler genellikle kesikli fenotip sınıflarına ayrılırken (örneğin sarı ve yeşil tohum rengi), doğada birçok özellik bu şekilde net kategoriler oluşturmaz. Kalitatif genetikte incelenen karakterler çoğunlukla kesikli fenotip sınıfları oluştururken, kantitatif karakterler sürekli varyasyon göstermektedir. Bu özellikler genellikle çok sayıda genin ortak etkisi ve çevresel faktörlerin katkısıyla şekillenmektedir. Kantitatif özellikler çoğunlukla normal dağılım (çan eğrisi) şeklinde bir dağılım sergilemektedir. Bu durum, fenotipin çok sayıda genin küçük etkilerinin birleşimi ve çevresel faktörlerin katkısıyla oluşmasından kaynaklanmaktadır (1, 2). Modern genomik çalışmalar, bu varyasyonun binlerce lokusun küçük katkılarının birleşmesiyle meydana geldiğini göstermektedir (3).

Kantitatif genetiğin kuramsal temeli, 20. yüzyılın başlarında Ronald A. Fisher (4) tarafından geliştirilen biyometrik yaklaşımlarla güç kazanmıştır. Fisher, Mendel kalıtımı ile sürekli varyasyon arasındaki ilişkiyi açıklayarak, çok sayıda genin küçük etkilerinin birleşimiyle kantitatif özelliklerin ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Bu yaklaşım, genetik ile istatistiğin bütünleşmesini sağlayarak modern kantitatif genetiğin temelini oluşturmuştur.

Kantitatif genetik, yalnızca teorik bir araştırma alanı değil, aynı zamanda geniş uygulama alanlarına sahip bir bilim dalıdır. Tarımsal üretimde verim ve

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, makyan@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0549-0662,

Moleküler genetik ve genomik alanlarında yaşanan gelişmelerle birlikte kantitatif genetik çalışmaları daha hassas ve kapsamlı hale gelmiştir. Genomik seleksiyon ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları gibi modern yaklaşımlar sayesinde kompleks özelliklerin genetik temeli daha ayrıntılı biçimde incelenebilmekte ve genetik değerlendirmelerde daha yüksek doğruluk sağlanabilmektedir.

Sonuç olarak kantitatif genetik, hem klasik ıslah çalışmalarının hem de modern genomik araştırmaların temelini oluşturan disiplinler arası bir bilim alanıdır. Tarım, hayvancılık, su ürünleri ve insan genetiği gibi birçok alanda uygulama potansiyeline sahip olması, bu alanın gelecekte de önemini koruyacağını göstermektedir. Gelecekte, yapay zekâ destekli çok boyutlu makine öğrenmesi modelleri ve derin öğrenme algoritmalarının kantitatif genetik veri setleriyle entegrasyonu, karmaşık özelliklerin tahmin doğruluğunu ve ıslah programlarının etkinliğini yepyeni bir boyuta taşıyacaktır.

Yapay Zekâ Kullanım Beyanı

Bu bölümün hazırlanmasında üretken yapay zekâ araçları yalnızca taslak metnin biçimlendirilmesi, imla denetimi, dil ve anlatım yönünden düzenlenmesi amacıyla kullanılmıştır. Bölümde yer alan tüm bilimsel içerik, formülasyonlar, analizler ve yorumlar yazar tarafından temel kitaplar ve literatür kaynakları kullanılarak özgün olarak üretilmiştir. Yazar, bölüm içeriğinin tamamından hukuki ve bilimsel olarak sorumludur.

KAYNAKLAR

1. Falconer DS, Mackay TFC. *Introduction to Quantitative Genetics*. 4th ed. Harlow: Addison Wesley Longman; 1996.
2. Walsh B, Lynch M. *Evolution and Selection of Quantitative Traits*. Oxford University Press, Oxford, 2018.
3. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, et al. 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *American Journal of Human Genetics*. 2017;101(1):5-22. doi:10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
4. Fisher RA. *The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance*. Transactions of the Royal Society of Edinburgh. 1918;52:399-433. doi:10.1017/S0080456800012163.
5. Lynch M, Walsh B. *Genetics and Analysis of Quantitative Traits*. Vol. 1, Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1998.
6. Hartl DL, Clark AG. *Principles of Population Genetics*. 3rd edition, Sinauer Associates Inc., Sunderland, Massachusetts, USA, 1997.
7. Düzgüneş O, Eliçin A, Akman N. *Hayvan Islahı*. 2. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları; 1991.
8. Akman N. Hayvan Islahı. In: Ertuğrul M, editor. *Hayvan Yetiştirme*. Anadolu Üniversitesi Yayını No:2255, Açıköğretim Fakültesi Yayını No:1252, 2011. p.44-81.

9. Aksoy AR. *Hayvan Islahı*. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Ders Notu, Kars, 2003.
10. Hill WG, Goddard ME, Visscher PM. Data and theory point to mainly additive genetic variance for complex traits. *PLoS Genetics*. 2008;4(2):e1000008. doi:10.1371/journal.pgen.1000008.
11. Akar M, Şahinler S. *İstatistik*. Çukurova Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, Adana, 1997.
12. Kaps M, Lamberson WR, editors. *Biostatistics for Animal Science*. 3rd edition, CABI Publishing, 2017.
13. Becker WA. *Manual of Quantitative Genetics*. 4th edition, Academic Enterprises, Pullman, Washington, 1984.
14. Hill WG. Applications of population genetics to animal breeding, from Wright, Fisher and Lush to genomic prediction. *Genetics*. 2014;196(1):1-16. doi:10.1534/genetics.112.147850.
15. Nicholas FW. *Introduction to Veterinary Genetics*. 3rd edition, Wiley-Blackwell, Oxford, 2010.
16. Searle SR. Phenotypic, genetic and environmental correlations. *Biometrics*. 1961;17(3):474-480. doi:10.2307/2527838.
17. Bourdon RM. *Understanding Animal Breeding*. 2nd edition, Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ, 2000.
18. Weaver KF, Morales VC, Dunn SL, Godde K, Weaver PF. *An Introduction to Statistical Analysis in Research: With Applications in the Biological and Life Sciences*. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2017.
19. Cebeci Z, Şakiroğlu M, Bayraktar M. *GWAS Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları*. Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara, 2024.
20. Grisart B, Coppieters W, Farnir F, Karim L, Ford C, Berzi P, Cambisano N, Mni M, Reid S, Simon P, Spelman R, Georges M, Snell R. Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: Identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition. *Genome Research*. 2002;12(2):222-231. doi:10.1101/gr.224202.
21. Meuwissen THE, Hayes BJ, Goddard ME. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*. 2001;157(4):1819-1829. doi:10.1093/genetics/157.4.1819.

POPÜLASYON GENETİĞİ

Mervan BAYRAKTAR¹
Onur YILMAZ²

GİRİŞ

Popülasyon genetiği, genetik varyasyonun popülasyonlar içinde ve arasında nasıl dağıldığını ve zamanla nasıl değiştiğini inceleyen bir bilim dalıdır. Evrimsel biyolojinin temel taşlarından birini oluşturan bu disiplinin temel amacı; Mendel genetiği ve evrim teorisini birleştirerek alel frekans dinamiklerinin zaman içinde nasıl değiştiğini matematiksel modellerle açıklamak ve bu modelleri doğal popülasyonlara uygulamaktır. Popülasyonların genetik yapılarını etkileyen mekanizmaları anlamak, evrimsel biyoloji ve koruma genetiği gibi alanlar için kritik bir öneme sahiptir. Bu kapsamda popülasyon genetiği doğal seleksiyon, genetik sürüklenme, mutasyon ve göç gibi süreçlerin genetik yapı üzerindeki etkilerine odaklanmıştır (1-4).

Tarihsel olarak popülasyon genetiği, genetik biliminin temel taşlarından biri olmuş ve modern biyolojinin gelişimine büyük katkı sağlamıştır. Popülasyon genetiğinin temel ilkeleri Hardy-Weinberg dengesi, mutasyonlar, genetik sürüklenme, gen akışı ve doğal seleksiyon gibi faktörler üzerine kuruludur (1, 3). Popülasyon genetiğinin temelini oluşturan ve 20. yüzyılın başlarında geliştirilen faktörlerden biri olan Hardy-Weinberg Dengesi, bir popülasyonun genetik yapısının belirli koşullar altında nasıl sabit kalacağını açıklamaktadır. Bu denge, alel frekanslarının nesiller boyunca değişmediği ideal bir popülasyonu tanımlar

¹ Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, mervan.bayraktar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3268-864X

² Doç. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü, oyilmaz@adu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5658-8558

KAYNAKLAR

1. Hamilton MB. *Population Genetics (2nd ed.)*. Oxford: Willey-Blackwell; 2021
2. Falconer DS, Mackay TFC. *Introduction to Quantitative Genetics*. London: Longman; 1996.
3. Ewens WJ. *Population Genetics*. Switzerland: Springer; 2013.
4. Hartl DL, Clark AG. *Principles of Population Genetics (4th edition)*. Sunderland: Sinauer Assoc. Inc. Publisher; 2007.
5. Mayo O. A century of Hardy–Weinberg equilibrium. *Twin Research and Human Genetics*, 2008; 11(3), 249-256. <https://doi.org/10.1375/twin.11.3.249>
6. Rohlfs RV, Weir BS. Distributions of Hardy–Weinberg equilibrium test statistics. *Genetics*, 2008; 180(3), 1609-1616. <https://doi.org/10.1534/genetics.108.088005>
7. Waples RS, Gaggiotti O. What is a population? An empirical evaluation of some genetic methods for identifying the number of gene pools and their degree of connectivity. *Molecular Ecology*, 2006; 15 (6): 1419-1439. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2006.02890.x>
8. Lynch M, Ackerman MS, Gout JF, et al. Genetic drift, selection and the evolution of the mutation rate. *Nature Reviews Genetics*, 2016; 17 (11): 704-714. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082410-101412>
9. Miles LS, Rivkin LR, Johnson MT, et al. Gene flow and genetic drift in urban environments. *Molecular Ecology*, 2019; 28 (18): 4138-4151. <https://doi.org/10.1111/mec.15221>
10. Clark SA, Kinghorn BP, Hickey JM. et al. The effect of genomic information on optimal contribution selection in livestock breeding programs. *Genetics Selection Evolution*, 2013; 45: 1-8. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-45-44>
11. Pool JE, Hellmann I, Jensen JD et al. Population genetic inference from genomic sequence variation. *Genome Research*, 2010; 20(3): 291-300. <https://doi.org/10.1101/gr.079509.108>
12. Hohenlohe PA, Phillips PC, Cresko WA. Using population genomics to detect selection in natural populations: key concepts and methodological considerations. *International Journal of Plant Sciences*, 2010; 171(9): 1059-1071. <https://doi.org/10.1111/mec.15720>
13. Hua C. Population genetic studies in the genomic sequencing era. *Zoological Research*, 2015; 36(4): 223. <https://doi.org/10.13918/j.issn.2095-8137.2015.4.223>
14. Casillas S, Barbadilla A. Molecular population genetics. *Genetics*, 2017; 205 (3): 1003-1035. <https://doi.org/10.1534/genetics.119.302623>
15. Barton NH, Keightley PD. Understanding quantitative genetic variation. *Nature Reviews Genetics*, 2002; 3(1): 11-21. <https://doi.org/10.1038/nrg700>
16. Frankham R. Genetics and extinction. *Biological Conservation*, 2005; 126 (2): 131-140. <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2005.05.002>
17. Clancy, S. Genetic mutation. *Nature Education* 1.1, 2008: 187.
18. Saloom RH, Khafaji HK. A survey for the methods of detection and classification of genetic mutations. *Indonesian Journal of Electrical Engineering and Computer Science*, 2022; 28(3): 1796-1816. <https://doi.org/10.11591/ijeecs.v28.i3.pp1796-1816>
19. Otto SP, Lenormand T. Resolving the paradox of sex and recombination. *Nature Reviews Genetics*, 2002; 3 (4): 252-261. <https://doi.org/10.1038/nrg761>
20. Slatkin M. Gene flow and the geographic structure of natural populations. *Science*, 1987; 236 (4803):787-792. <https://doi.org/10.1126/science.3576198>
21. Charlesworth D, Charlesworth B. Inbreeding depression and its evolutionary consequences. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 2010; 18 (1): 237-268. <https://doi.org/10.1146/annurev.es.18.110187.001321>
22. Bell G. *Selection: The Mechanism of Evolution*. Oxford: OUP, 2008.
23. Wright S. Evolution in Mendelian populations. *Genetics*, 1931; 16(2): 97-159. <https://doi.org/10.1093/genetics/16.2.97>

24. Hardy GH. Mendelian proportions in a mixed population. *Science*, 1908; 28 (706): 49-50. <https://doi.org/10.1126/science.28.706.49>
25. Weinberg W. Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. *Jahreshefte des Vereins für vaterländische Naturkunde in Württemberg*, 1908; 64: 368-382.
26. Jiang Y, Bolnick DI, Kirkpatrick M. Assortative mating in animals. *The American Naturalist*, 2013; 181 (6): 125-138. <https://doi.org/10.1086/670160>
27. Lenski RE, Travisano M. Dynamics of adaptation and diversification: a 10,000-generation experiment with bacterial populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994; 91 (15): 6808-6814. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.15.6808>
28. Greenwood PJ, Harvey, PH. The natal and breeding dispersal of birds. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 1982; 13: 1-21. <https://doi.org/10.1146/annurev.es.13.110182.000245>
29. Bomblies K, Peichel CL. Genetics of adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2022; 119 (30): e2122152119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2122152119>
30. Kimura M. The neutral theory of molecular evolution: a review of recent evidence. *The Japanese Journal of Genetics*, 1991 66(4): 367-386. <https://doi.org/10.1266/jjg.66.367>
31. Nei M, Suzuki Y, Nozawa M. The neutral theory of molecular evolution in the genomic era. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2010; 11 (1): 265-289. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082908-150129>
32. Nei M. Selectionism and neutralism in molecular evolution. *Molecular Biology and Evolution*, 2005; 22 (12): 2318-2342. <https://doi.org/10.1093/molbev/msi242>
33. Lynch M. Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010; 107 (3): 961-968. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912629107>
34. Coyne JA, Allen Orr H. The evolutionary genetics of speciation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 1998; 353 (1366): 287-305.
35. Allendorf FW, Luikart GH, Aitken SN. *Conservation and The Genetics of Populations*. Oxford: Willey-Blackwell; 2012.
36. Tishkoff SA, Verrelli BC. Patterns of human genetic diversity: implications for human evolutionary history and disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2003; 4(1): 293-340. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.4.070802.110226>
37. Slatkin M. Gene flow in natural populations. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 1985; 16 (1): 393-430. <https://doi.org/10.1146/annurev.es.16.110185.002141>
38. Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. *The History and Geography of Human Genes*. New Jersey: Princeton University Press; 1994.
39. Wright S. Isolation by distance. *Genetics*, 1943; 28 (2): 114-138, <https://doi.org/10.1093/genetics/28.2.114>
40. Darwin C. *On the Origin of Species*. John Murray, 1859. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.82303>
41. Campbell NA, Reece JB, Urry LA, et al. *Biology: A Global Approach*. New York: Pearson, 2018.
42. Grant PR, Grant BR. Evolution of character displacement in Darwin's finches. *Science*, 2006; 313 (5784): 224-226. <https://doi.org/10.1126/science.1128374>
43. Griffiths PE. Genetic information: A metaphor in search of a theory. *Philosophy of Science*. 2001; 68(3): 394-412. <https://doi.org/10.1086/392891>
44. Hartl DL, Jones EW. *Genetics: analysis of genes and genomes*. Sudbury: Jones & Bartlett Publishers, 2009.
45. Snustad DP, Simmons MJ. *Principles of Genetics*. New York: Wiley; 2015.
46. Goldman I. *Plant Breeding Reviews*, John Wiley & Sons, 2022.
47. Perry GH, Xue Y, Smith RS, et al. Evolutionary genetics of the human Rh blood group system. *Human Genetics*, 2012; 131: 1205-1216. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1147-5>

POPÜLASYON GENOMİĞİ: TEMEL KAVRAMLAR VE YÖNTEMLER

Zeynel CEBECİ¹

GİRİŞ

Genomik veri, bir organizmanın genetik materyalinin sayısal olarak temsili-
dir. Bu veri, tek nükleotid polimorfizmleri, kısa tekrarlayan diziler, kopya sayısı
varyasyonları, indel ve yapısal varyantlar gibi farklı genetik markörlerden elde
edilir. Yüksek boyutlu genomik veriler, binlerce bireyin yüz binlerce, hatta mil-
yonlarca genetik lokusunu kapsayarak, organizmaların genetik yapısını ayrıntılı
incelemeye olanak sağlamaktadır.

Genomik verilerle popülasyonlar arasındaki genetik farklılıkları ve çeşitliliği
incelemek için çeşitli analizler yapılır. Bu analizler, evrimsel geçmişin, göçlerin,
doğal ve yapay seçim yanında genetik sürüklenmenin etkilerini anlamayı sağ-
lar. Ayrıca, tarım ve biyoteknoloji gibi uygulamalı alanlarda adaptif özelliklerin
ve genetik kaynakların yönetimi için değerli bilgileri ortaya çıkarır. Soyu tüken-
mekte olan ve tehdit altındaki türlerin korunması, popülasyonların uzun dö-
nemli sürdürülebilirliği açısından bilgiler verir.

Genomik çalışmalarda farklı biyoenformatik yöntemler kullanılır ve analiz-
ler yapılır. Çok değişkenli yöntemler, örneğin Temel Bileşenler Analizi, genomik
verideki ana varyasyonu ortaya çıkararak popülasyon yapısını görselleştirir ve
hangi popülasyonların birbirine daha yakın olduğunu anlamaya yardımcı olur.
Karışma Analizi gibi model tabanlı yöntemler ise her bireyin genomunun varsa-
yılan atasal popülasyonlardan gelen katkılarını tahmin ederek genetik yapılarını
sayısal olarak çözümler. Öte yandan, genetik çeşitlilik ölçümleri ve istatistiksel

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi. Ziraat Fakültesi, Zootehni Bölümü, Biyometri ve Genetik AD.,
cebeciz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7641-7094

çekleştirilir. KEGG (www.kegg.jp) ve Reactome (reactome.org) gibi platformlar kullanılarak moleküler yollar tanımlanırken Gen Ontolojisi (GO) analizleri ile gen setleri, biyolojik süreçler, hücresel bileşenler ve moleküler fonksiyonlar açısından sınıflandırma yapılır. Böylece genomik düzeyde saptanan istatistiksel sinyaller, adaptasyon mekanizmalarını ve fenotipik varyasyonu açıklayan bütün-cül moleküler ağlar ile ilişkilendirilir.

KAYNAKLAR

1. Luikart G, England PR, Tallmon D, et al. The power and promise of population genomics: From genotyping to genome typing. *Nature Reviews*. 2003; (4): 981-994. doi: 10.1038/nrg1226
2. Begun, DJ, Holloway, AK, Stevens K, et al. Population genomics: Whole-genome analysis of polymorphism and divergence in *Drosophila simulans*. *PLOS Biology*. 2007; 5 (11), e310. doi:10.1371/journal.pbio.0050310
3. Pecoraro C, Babbucci M, Franch R, et al. The population genomics of yellowfin tuna (*Thunnus albacares*) at global geographic scale challenges current stock delineation. *Scientific Reports*. 2018; 8 (1): 13890. doi:10.1038/s41598-018-32331-3
4. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *The American Journal of Human Genetics*. 2007; 81(3): 559-575. doi: 10.1086/519795
5. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, et al. Second-generation PLINK: Rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience*, 2015; 4(1). doi: 10.1186/s13742-015-0047-8
6. Danecek P, Auton A, Abecasis G, et al. The variant call format and VCFtools. *Bioinformatics*. 2011; 27(15): 2156-2158. doi: 10.1093/bioinformatics/btr330
7. DePristo MA, Banks E, Poplin R, et al. A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nature Genetics*. 2011; 43(5): 491-498. doi: 10.1038/ng.806
8. McKenna A, Hanna M, Banks E, et al. The Genome Analysis Toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Research*. 2010; 20(9): 1297-1303. doi: 10.1101/gr.107524.110
9. Cebeci Z, Şakiroğlu M, Bayraktar M. GWAS: *Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları*. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2024.
10. Meyer H. plinkQC: Genotype quality control with PLINK. R package version 1.1.0. 2026. (04/04/2026 tarihinde <https://CRAN.R-project.org/package=plinkQC> adresinden erişilmiştir).
11. Zheng X, Levine D, Shen J, et al. A high-performance computing toolset for relatedness and principal component analysis of SNP data. *Bioinformatics*; 2014, 28(24): 3326-3328. doi: 10.1093/bioinformatics/bts606
12. Jombart T. adegenet: a R package for the multivariate analysis of genetic markers. *Bioinformatics*. 2008; 24: 1403-1405. doi: 10.1093/bioinformatics/btn129
13. Gogarten SM, Bhangale T, Conomos MP, et al. GWASTools: an R/Bioconductor package for quality control and analysis of genome-wide association studies. *Bioinformatics*. 2012; 28(24): 3329-3331. doi: 10.1093/bioinformatics/bts610
14. Wickham H. *ggplot2: Elegant graphics for data analysis*. New York: Springer-Verlag; 2016.
15. Xie Y (2026). knitr: A general-purpose package for dynamic report generation in R. R package ver 1.51 (06/04/2026 tarihinde <https://yihui.org/knitr> adresinden erişilmiştir).

16. Pritchard JK, Stephens M, Donnelly P. Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics*, 2000; 155(2): 945–959. doi: 10.1093/genetics/155.2.945
17. Alexander DH, Novembre J, Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Research*, 2009; 19(9): 1655–1664. doi: 10.1101/gr.094052.109
18. Frichot E, François O. LEA: An R package for landscape and ecological association studies. *Methods in Ecology and Evolution*. 2015; 6(8): 925–929. doi: 10.1111/2041-210X.12382
19. Evanno G, Regnaut S, Goudet J. Detecting the number of clusters of individuals using the software STRUCTURE: a simulation study. *Molecular Ecology*, 2005; 14(8): 2611–2620.
20. Holsinger KE, Weir BS. Genetics in geographically structured populations: defining, estimating and interpreting Fst. *Nature Reviews Genetics*. 2009; 10(9): 639–650.
21. Nei M. Genetic distance between populations. *The American Naturalist*. 1972; 106(949), 283–292. doi: 10.1086/282771
22. Excoffier L, Smouse PE, Quattro JM. Analysis of molecular variance inferred from metric distances among DNA haplotypes: Application to human mitochondrial DNA restriction data. *Genetics*. 1992; 131(2): 479–491. doi:10.1093/genetics/131.2.479
23. Cebeci Z, Gökçe G. *Genetik parametreler ve genomik tahmin*. 1. Basım. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2023.
24. Van Raden PM. Efficient methods to compute genomic predictions. *Journal of Dairy Science*. 2008, 91(11): 4414–4423. doi:10.3168/jds.2007-0980
25. Astle W, Balding DJ. Population structure and cryptic relatedness in genetic association studies. *Statist. Sci.* 2009; 24(4): 451–471. doi: 10.1214/09-STS307
26. Yang J, Lee SH, Goddard ME, et al. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *The American Journal of Human Genetics*. 2011; 88(1): 76–82.
27. Endelman JB, Jannink JL. Shrinkage estimation of the genomic relationship matrix. G3: Genes, Genomes. *Genetics*. 2012; 2(10): 1269–1313. doi: 10.1534/g3.112.004259
28. Vitti JJ, Grossman SR, Sabeti PC. Detecting natural selection in genomic data. *Annual Review of Genetics*. 2013, 47: 97–120. doi: 10.1146/annurev-genet-111212-133526
29. Voight BF, Kudaravalli S, Wen X, et al. A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS Biology*. 2006, 4(3): e72. doi: 10.1371/journal.pbio.0040072
30. Sabeti PC, Varilly BF, Lohmueller J, et al. Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. *Nature*. 2007; 449(7164): 913–918. doi: 10.1038/nature06250
31. Kim Y, Stephan W. Detecting a local selective sweep in continuous efficiency landscapes. *Genetics* 2002; 160(2): 765–777. doi: 10.1093/genetics/160.2.765
32. Tajima F (1989). Statistical method for testing the neutral mutation hypothesis by DNA polymorphism. *Genetics*. 1989; 123(3): 585–595. doi: 10.1093/genetics/123.3.585
33. Watterson GA. On the number of segregating sites in genetical models without recombination. *Theoretical Pop. Biol.*. 1975; 7(2): 256–276.
34. Fay JC, Wu CI. Hitchhiking under positive Darwinian selection. *Genetics*. 2000; 155(3): 1405–1413. doi: 10.1093/genetics/155.3.1405
35. Nielsen R, Slatkin M. *An introduction to population genetics: theory and applications*. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2013.
36. Durinck S, Moreau Y, Kasprzyk A, et al. BioMart and Bioconductor: a powerful link between biological databases and microarray data analysis. *Bioinformatics*. 2005; 21 (16): 3439–3440. doi: 10.1093/bioinformatics/bti525
37. Wright S. The genetical structure of populations. *Annals of Eugenics*. 1951; 15(1): 323–354. doi: 10.1111/j.1469-1809.1949.tb02451.x
38. Jost L. GST and its relatives do not measure differentiation. *Molecular Ecology*. 2008; 17(18): 4015–4026. doi: 10.1111/j.1365-294X.2008.03887.x

BAKTERİ GENETİĞİ

Sadık DİNÇER¹
Anıl DELİK²

GİRİŞ

Bakteri genetiği, günümüzde yalnızca temel biyolojik süreçlerin anlaşılması için değil, aynı zamanda klinik mikrobiyoloji, antibiyotik direnci, evrimsel adaptasyon ve biyoteknolojik uygulamalar açısından da kritik bir araştırma alanı haline gelmiştir.

Klasik düzeyde, genom organizasyonu ve dinamikleri, DNA süperkoilingi ve nükleoid-ilişkili proteinlerin (HU, IHF, H-NS) rolüyle gen ifadesinin düzenlenmesini açıklar (1). DNA replikasyonu ve kontrolü, polimeraz kompleksleri ve replizom yapısı aracılığıyla genetik bilginin doğru aktarımını sağlar (2). Rekombinasyon mekanizmaları (RecA, RecBCD, site-spesifik ve Holliday junction dinamikleri) DNA hasarının onarımında ve genetik çeşitliliğin oluşumunda kritik önemdedir (3,4). Klinik açıdan en önemli başlıklardan biri DNA hasarı ve onarım sistemleridir. SOS yanıtı (RecA-LexA regülasyonu), nükleotid eksizyon onarımı, baz eksizyon onarımı ve mismatch repair mekanizmaları bakterilerin antibiyotik baskısına karşı hayatta kalmasını sağlar (5,6). Transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel regülasyon ise sigma faktör çeşitliliği, regulonlar, riboswitchler ve küçük RNA'lar aracılığıyla çevresel streslere adaptasyonu mümkün kılar (7,8).

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, sdincer64@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0298-0917

² Dr., Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, anildelik@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6443-9392

küresel sağlık sorunlarına çözüm üretmek ve biyoteknolojik yenilikleri hızlandırmak için stratejik bir alan olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, bakteriyel genetik gelecekte disiplinler arası bir alan olarak daha da önem kazanacak; omik teknolojiler, sentetik biyoloji ve evrimsel genetik perspektiflerinin birleşimi, hem bilimsel keşifleri hem de endüstriyel ve klinik uygulamaları dönüştürecektir.

Yapay Zekâ Kullanım Beyanı

Bu bölümün hazırlanmasında yapay zekâ araçları kullanılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Dillon SC, Dorman CJ. Bacterial nucleoid-associated proteins, nucleoid structure and gene expression. *Nature Reviews Microbiology*; 2010;8(3), 185-195. doi: 10.1038/nrmicro2261.
2. McHenry CS. DNA polymerase III holoenzyme. Components, structure, and mechanism of a true replicative complex. *Journal of Biological Chemistry*; 1991;266(29), 19127-19130.
3. Kowalczykowski SC. In vitro reconstitution of homologous recombination reactions. *Experientia*; 1994;50(3), 204-215. doi: 10.1007/BF01924003.
4. Zerbib D, Colloms SD, Sherratt DJ, et al. Effect of DNA topology on Holliday junction resolution by *Escherichia coli* RuvC and bacteriophage T7 endonuclease I. *Journal of molecular biology*; 1997;270(5), 663-673. doi: 10.1006/jmbi.1997.1157.
5. Little JW, Mount DW. The SOS regulatory system of *Escherichia coli*. *Cell*; 1982;29(1), 11-22.
6. Goodman MF, Woodgate R. Translesion DNA polymerases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*; 2013;5(10), a010363. doi: 10.1101/cshperspect.a010363.
7. Gruber, TM, Gross CA. Multiple sigma subunits and the partitioning of bacterial transcription space. *Annual Reviews in Microbiology*; 2003;57(1), 441-466. doi: 10.1146/annurev.micro.57.030502.090913.
8. Yanofsky C. Attenuation in the control of expression of bacterial operons. *Nature*; 1981;289(5800), 751-758.
9. Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annual Reviews in Microbiology*; 2001;55(1), 165-199. doi: 10.1146/annurev.micro.55.1.165.
10. Hall RM, Collis CM. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination. *Molecular microbiology*; 1995;15(4), 593-600. doi: 10.1111/j.1365-2958.1995.tb02368.x.
11. Wozniak RA, Waldor MK. Integrative and conjugative elements: mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow. *Nature Reviews Microbiology*; 2010;8(8), 552-563. doi: 10.1038/nrmicro2382.
12. Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*; 2007;315(5819), 1709-1712. doi: 10.1126/science.1138140
13. Casadesús J, Low D. Epigenetic gene regulation in the bacterial world. *Microbiology and molecular biology reviews*; 2006;70(3), 830-856. doi: 10.1128/MMBR.00016-06.
14. Joyce AR, Palsson BØ. The model organism as a system: integrating omics' data sets. *Nature reviews Molecular cell biology*; 2006;7(3), 198-210. doi: 10.1038/nrm1857.
15. Koonin EV, Wolf YI. Genomics of bacteria and archaea: the emerging dynamic view of the prokaryotic world. *Nucleic acids research*; 2008;36(21), 6688-6719. doi: 10.1093/nar/gkn668.
16. Ochman H, Lawrence JG., Groisman EA. Lateral gene transfer and the nature of bacterial

- innovation. *Nature*; 2000;405(6784), 299-304. doi: 10.1038/35012500.
17. Church GM, Elowitz MB, Smolke CD, et al. Realizing the potential of synthetic biology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*; 2014;15(4), 289-294. doi: 10.1038/nrm3767.
18. Dorna CJ. DNA supercoiling and bacterial gene expression. *Science progress*; 2006;89(3-4), 151-166. doi: 10.3184/003685006783238317.
19. Leonard AC, Grimwade JE. The orisome: structure and function. *Frontiers in microbiology*; 2015;6, 545. doi: 10.3389/fmicb.2015.00545.
20. Michel B, Sinha AK, Leach DR. Replication fork breakage and restart in *Escherichia coli*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*; 2018;82(3), 10-1128. doi: 10.1128/MMBR.00013-18.
21. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and molecular biology reviews*; 2010;74(3), 417-433. doi: 10.1128/MMBR.00016-10.
22. Thomas CM, Nielsen KM. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nature reviews microbiology*; 2005;3(9), 711-721. doi: 10.1038/nrmicro1234.
23. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging infectious diseases*; 2011;17(10), 1791. doi: 10.3201/eid1710.110655.
24. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*; 2013; Sep;13(9):785-96. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
25. Partridge SR, Kwong SM, Firth N, et al. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev*; 2018; Aug 1;31(4):e00088-17. doi: 10.1128/CMR.00088-17.
26. Kopotsa K, Osei Sekyere J, Mbelle NM. Plasmid evolution in carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a review. *Ann N Y Acad Sci*; 2019; Dec;1457(1):61-91. doi: 10.1111/nyas.14223.
27. Del Solar G, Giraldo R, Ruiz-Echevarría MJ, et al. Replication and control of circular bacterial plasmids. *Microbiology and molecular biology reviews*; 1998;62(2), 434-464. doi: 10.1128/MMBR.62.2.434-464.1998.
28. Khan SA. Plasmid rolling-circle replication: highlights of two decades of research. *Plasmid*; 2005;53(2), 126-136. doi: 10.1016/j.plasmid.2004.12.008.
29. Chen Z, Yang H, Pavletich NP. Mechanism of homologous recombination from the RecA–ssDNA/dsDNA structures. *Nature*; 2008;453(7194), 489-494. doi: 10.1038/nature06971.
30. Dillingham MS, Kowalczykowski SC. RecBCD enzyme and the repair of double-stranded DNA breaks. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*; 2008;72(4), 642-671. doi: 10.1128/MMBR.00020-08.
31. Grindley ND, Whiteson KL, Rice PA. Mechanisms of site-specific recombination. *Annu. Rev. Biochem.*; 2006;75(1), 567-605. doi: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073908.
32. Ehrlich SD, Bierne H, d'Alençon E, et al. Mechanisms of illegitimate recombination. *Gene*; 1993;135(1-2), 161-166. doi: 10.1016/0378-1119(93)90061-7.
33. Fernández de Henestrosa AR, Ogi T, Aoyagi S, et al. Identification of additional genes belonging to the LexA regulon in *Escherichia coli*. *Molecular microbiology*; 2000;35(6), 1560-1572. doi: 10.1046/j.1365-2958.2000.01826.x.
34. Sancar A. DNA excision repair. *Annual review of biochemistry*; 1996;65(1), 43-81. doi: 10.1146/annurev.bi.65.070196.000355.
35. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature*; 1993;362(6422), 709-715. doi: 10.1038/362709a0.
36. Modrich P. Mechanisms and biological effects of mismatch repair. *Annual review of genetics*; 1991;25(1), 229-253. doi: 10.1146/annurev.ge.25.120191.001305.
37. Browning DF, Busby SJ. The regulation of bacterial transcription initiation. *Nature Reviews*

- Microbiology; 2004;2(1), 57-65. doi: 10.1038/nrmicro787.
38. Martinez-Antonio A, Collado-Vides J. Identifying global regulators in transcriptional regulatory networks in bacteria. *Current opinion in microbiology*; 2003;6(5), 482-489. doi: 10.1016/j.mib.2003.09.002.
 39. Breaker RR. Prospects for riboswitch discovery and analysis. *Molecular cell*; 2011;43(6), 867-879. doi: 10.1016/j.molcel.2011.08.024.
 40. Storz G, Vogel J, Wassarman KM. Regulation by small RNAs in bacteria: expanding frontiers. *Molecular cell*; 2011;43(6), 880-891. doi: 10.1016/j.molcel.2011.08.022.
 41. Görke B, Stülke J. Carbon catabolite repression in bacteria: many ways to make the most out of nutrients. *Nature Reviews Microbiology*; 2008;6(8), 613-624. doi: 10.1038/nrmicro1932.
 42. Potrykus K, Cashel M. "ppGpp: still magical?" *Annual Review of Microbiology*; 2008;62:35-51. doi: 10.1146/annurev.micro.62.081307.162903.
 43. Battesti A, Majdalani N, Gottesman S. The RpoS-mediated general stress response in *Escherichia coli*. *Annual review of microbiology*; 2011;65(1), 189-213. doi: 10.1146/annurev-micro-090110-102946.
 44. Frost LS, Leplae R, Summers AO, et al. Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. *Nature Reviews Microbiology*; 2005;3(9), 722-732. doi: 10.1038/nrmicro1235.
 45. Lawley TD, Klimke WA, Gubbins MJ, et al. F factor conjugation is a true type IV secretion system. *FEMS microbiology letters*; 2003;224(1), 1-15. doi: 10.1016/S0378-1097(03)00430-0.
 46. Zinder ND, Lederberg J. Genetic exchange in *Salmonella*. *Journal of bacteriology*; 1952;64(5), 679-699.
 47. Campbell A. Comparative molecular biology of lambdoid phages. *Annual review of microbiology*; 1994;48, 193-223. doi: 10.1146/annurev.mi.48.100194.001205.
 48. Sherratt D. Tn3 and related transposable elements: site-specific recombination and transposition. *Mobile DNA*; 1989;163-184.
 49. Reznikoff WS. Transposon tn 5. *Annual review of genetics*; 2008;42(1), 269-286. doi: 10.1146/annurev.genet.42.110807.091656.
 50. Mahillon J, Chandler M. Insertion sequences. *Microbiology and molecular biology reviews*; 1998;62(3), 725-774. doi: 10.1128/MMBR.62.3.725-774.1998.
 51. Sharifi F, Ye Y. Identification and classification of reverse transcriptases in bacterial genomes and metagenomes. *Nucleic acids research*; 2022;50(5), e29-e29.
 52. Deltcheva E, Chylinski K, Sharma CM, et al. CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature*; 2011;471(7340), 602-607. doi: 10.1038/nature09886
 53. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*; 2012;337(6096), 816-821. doi: 10.1126/science.1225829
 54. Makarova KS, Wolf YI, Alkhnbashi OS, et al. An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems. *Nature reviews microbiology*; 2015;13(11), 722-736. doi: 10.1038/nrmicro3569
 55. Barrangou R, Marraffini LA. CRISPR-Cas systems: prokaryotes upgrade to adaptive immunity. *Molecular cell*; 2014;54(2), 234-244. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.011
 56. Sánchez-Romero MA, Casadesús J. The bacterial epigenome. *Nature Reviews Microbiology*; 2020;18(1), 7-20. doi: 10.1038/s41579-019-0286-2
 57. Gao Q, Lu S, Wang Y, et al. Bacterial DNA methyltransferase: A key to the epigenetic world with lessons learned from proteobacteria. *Frontiers in microbiology*; 2023;14, 1129437. doi: 10.3389/fmicb.2023.1129437
 58. Akrami F, Jamali H, Kodori M, et al. PapB Family Regulators as Master Switches of Fimbrial Expression. *Microorganisms*; 2025;13(8), 1939. doi: 10.3390/microorganisms13081939

59. Khandige S, Møller-Jensen J. Fimbrial phase variation: stochastic or cooperative? *Current genetics*; 2016;62(2), 237-241. doi: 10.1007/s00294-015-0529-3
60. Galgano M, Pellegrini F, Catalano E, et al. Acquired bacterial resistance to antibiotics and resistance genes: from past to future. *Antibiotics*; 2025;14(3), 222. doi: 10.3390/antibiotics14030222
61. Papkou A, Hedge J, Kapel N, et al. Efflux pump activity potentiates the evolution of antibiotic resistance across *S. aureus* isolates. *Nature communications*; 2020;11(1), 3970. doi: 10.1038/s41467-020-17735-y
62. Bhattacharyya S, Bhattacharyya M, Pfannenstiel DM, et al. Efflux-linked accelerated evolution of antibiotic resistance at a population edge. *Molecular cell*; 2022;82(22), 4368-4385. doi: 10.1016/j.molcel.2022.10.024
63. Wilmaerts D, Windels EM, Verstraeten N, et al. General mechanisms leading to persister formation and awakening. *Trends in Genetics*; 2019;35(6), 401-411. doi: 10.1016/j.tig.2019.03.007
64. Niu H, Gu J, Zhang Y. Bacterial persisters: molecular mechanisms and therapeutic development. *Signal transduction and targeted therapy*; 2024;9(1), 174. doi: 10.1038/s41392-024-01866-5.
65. Yuan S, Shen Y, Quan Y, et al. Molecular mechanism and application of emerging technologies in study of bacterial persisters. *BMC microbiology*; 2024;24(1), 480. doi: 10.1186/s12866-024-03628-3
66. Süssmuth RD, Mainz A. Nonribosomal peptide synthesis—principles and prospects. *Angewandte Chemie International Edition*; 2017;56(14), 3770-3821. doi: 10.1002/anie.201609079
67. Marahiel MA, Essen LO. Nonribosomal peptide synthetases: mechanistic and structural aspects of essential domains. *Methods in enzymology*; 2009;458, 337-351. doi: 10.1016/S0076-6879(09)04813-7
68. Strieker M, Tanović A, Marahiel MA. Nonribosomal peptide synthetases: structures and dynamics. *Current opinion in structural biology*; 2010;20(2), 234-240. doi: 10.1016/j.sbi.2010.01.009
69. Calcott MJ, Owen JG, Ackerley DF. Efficient rational modification of non-ribosomal peptides by adenylation domain substitution. *Nature communications*; 2020;11(1), 4554. doi: 10.1038/s41467-020-18365-0
70. Bloudoff K, Alonzo DA, Schmeing TM. Chemical probes allow structural insight into the condensation reaction of nonribosomal peptide synthetases. *Cell Chemical Biology*; 2016;23(3), 331-339. doi: 10.1016/j.chembiol.2016.02.012
71. Sakaguchi T, Irifune Y, Kamada R, et al. Bacterial Systematic Genetics and Integrated Multi-Omics: Beyond Static Genomics Toward Predictive Models. *International Journal of Molecular Sciences*; 2025;26(19), 9326. doi: 10.3390/ijms26199326
72. Morabito A, De Simone G, Pastorelli R, et al. Algorithms and tools for data-driven omics integration to achieve multilayer biological insights: a narrative review. *Journal of translational medicine*; 2025;23(1), 425. doi: 10.1186/s12967-025-06446-x
73. Dai X, Shen L. Advances and trends in omics technology development. *Frontiers in medicine*; 2022;9, 911861. doi: 10.3389/fmed.2022.911861
74. Nuttle X, Burt ND, Currall B, et al. Parallelized engineering of mutational models using piggy-Bac transposon delivery of CRISPR libraries. *Cell Reports Methods*; 2024;4(1). doi: 10.1016/j.crmeth.2023.100672
75. Basta DW, Campbell IW, Sullivan EJ, et al. Inducible transposon mutagenesis identifies bacterial fitness determinants during infection in mice. *Nature Microbiology*; 2025;10(5), 1171-1183. doi: 10.1038/s41564-025-01975-z
76. Fernández-García G, Valdés-Chiara P, Villazán-Gamonal P, et al. Essential genes discovery

- in microorganisms by transposon-directed sequencing (Tn-Seq): Experimental approaches, major goals, and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*; 2024;25(20), 11298. doi: 10.3390/ijms252011298
77. Lenski RE, Travisano M. Dynamics of adaptation and diversification: a 10,000-generation experiment with bacterial populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 1994;91(15), 6808-6814. doi: 10.1073/pnas.91.15.6808.
 78. Cummins EA, Raikwar PS, Hallett E, et al. Epistasis and co-adaptation in bacterial genome evolution. *Nature Reviews Genetics*; 2026;1-16. doi: 10.1038/s41576-026-00941-7
 79. Saati-Santamaría Z, Pérez-Mendoza D, Khashi u Rahman M, et al. Evolutionary mechanisms underlying bacterial adaptation to the plant environment. *FEMS Microbiology Reviews*; 2026;fuag005. doi: 10.1093/femsre/fuag005
 80. Pal A, Roy V, Dutta P, et al. Genomic islands in bacterial genome evolution and speciation. In *Microbial genomic islands in adaptation and pathogenicity* (pp. 83-109). Singapore: Springer Nature Singapore.2023. doi: 10.1007/978-981-19-9342-8_5
 81. Hottes AK, Freddolino L, Khare A, et al. Bacterial adaptation through loss of function. *PLoS genetics*; 2013;9(7), e1003617. doi: 10.1371/journal.pgen.1003617
 82. Hutchison CA, Chuang RY, Noskov VN, et al. Design and synthesis of a minimal bacterial genome. *Science*; 2016;351: aad6253. doi: 10.1126/science.aad6253
 83. Nielsen AA, Der BS, Shin J, et al. Genetic circuit design automation. *Science*; 2016;352(6281), aac7341. doi: 10.1126/science.aac7341
 84. Borah A, Singh S, Chattopadhyay R, et al. Integration of CRISPR/Cas9 with multi-omics technologies to engineer secondary metabolite productions in medicinal plant: Challenges and Prospects. *Functional & Integrative Genomics*; 2024;24(6), 207. doi: 10.1007/s10142-024-01486-w
 85. Song CW, Park JM, Chung SC, et al. Microbial production of 2, 3-butanediol for industrial applications. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*; 2019;46(11), 1583-1601. doi: 10.1007/s10295-019-02231-0
 86. Fischbach MA, Walsh CT. Assembly-line enzymology for polyketide and nonribosomal peptide antibiotics: logic, machinery, and mechanisms. *Chemical reviews*; 2006;106(8), 3468-3496. doi: 10.1021/cr0503097

GİRİŞ

Virüsler, ilk tanımlandıkları dönemden bu yana çoğunlukla hastalık etkenleri olarak ele alınsa da yapılan araştırmalar sayesinde modern genetiğin gelişiminde oynadıkları rolün önemi inkar edilemez. Virüsler, genetik bilginin korunması, konak hücreye aktarılması, ifade edilmesi, değişmesi ve bazı durumlarda konak genomuyla bütünleşmesi gibi temel süreçleri anlamak için güçlü model sistemler olmuştur. Tütün mozaik hastalığı üzerine yapılan ilk filtrasyon deneyleri virüs kavramının doğuşunu hazırlarken, bakteriyofajlarla yürütülen deneyler nükleik asitlerin kalıtsal bilgi taşıyıcısı olduğunun kanıtlanmasına katkıda bulunmuştur (1,2).

Virüsler, hücreyel yapıları olmayan ve bağımsız metabolik faaliyet göstermeyen enfeksiyöz yapılardır. Ribozomları, enerji üretim sistemleri ve biyosentetik donanımları yoktur; bu nedenle çoğalmak için konak hücrenin metabolik faaliyetlerine bütünüyle bağımlıdırlar. Bununla birlikte virüsler genetik materyal taşır. Bu materyal konak hücre içinde kopyalanır, okunur, mutasyon ve rekombinasyonla değişebilir ve doğal seçim yoluyla evrimleşebilir.

Virüslerin genetik araştırmalardaki değeri somut deneylerde kendini göstermiştir. Hershey ve Chase, 1952 yılında T2 bakteriyofajıyla gerçekleştirdikleri çalışmada viral DNA ile protein kılıfı ayrı ayrı izleyerek bakteri hücresine taşınan ve yeni bakteriyofaj üretimini yönlendiren materyalin DNA olduğunu

¹ Dr., Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Zootehni Bölümü, edikkaya@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1896-9608

görülmektedir. DNA'nın kalıtsal materyal olduğunun kanıtlanmasından santral dogmanın sorgulanmasına, bakteriyofaj genetiğiyle gen kavramının derinleştirilmesinden viral vektörlerle gen terapisinin mümkün hale gelmesine kadar pek çok temel ilerlemenin merkezinde virüsler yer almıştır. Kapsid mimarisi, genom çeşitliliği ve Baltimore sınıflandırması bu sistemlerin yapısal mantığını ortaya koyarken; litik ve lizojenik döngüler, transdüksiyon ve ters transkripsiyon gibi mekanizmalar genetik bilginin nasıl korunduğunu, aktarıldığını ve değişebildiğini somut biçimde göstermiştir. Viral evrim, kuazispecies dinamiği ve zoonotik geçişler ise virüslerin yalnızca laboratuvar modelleri değil, aynı zamanda halk sağlığını doğrudan şekillendiren evrimsel aktörler olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Viroidler ve prionlar, enfeksiyöz ajanların ne ölçüde yalın olabileceğini ve genetik bilginin hangi beklenmedik biçimlerde var olabileceğini gözler önüne sermektedir. Tüm bu çeşitliliğiyle virüs genetiği, hem temel bilim hem de uygulamalı araştırmalar için verimliliğini korumaya devam eden bir alan olmayı sürdürmektedir.

Üretken yapay zeka kullanım beyanı

Bu bölümün hazırlanmasında üretken yapay zekâ (ÜYZ) imkânları, yalnızca metnin okunurluğunun artırılması, dilbilgisi ve imlâ denetiminin yapılması, akademik üslubun iyileştirilmesi amacıyla destekleyici araçlar olarak kullanılmıştır. ÜYZ modellerinden herhangi bir bilimsel içerik, veri, analiz, yorum, formül veya özgün fikir üretilmesi amacıyla yararlanılmamıştır.

Bölümde yer alan tüm bilimsel içeriklerin doğruluğu, literatür taramasının bütünlüğü, sunulan kavram ve değerlendirmelerin geçerliliği ile metnin nihai biçiminden doğacak tüm hukukî ve bilimsel sorumluluk yazarlara aittir.

KAYNAKLAR

1. Ivanovsky D. Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze. Bulletin of the Academy of Sciences of St. Petersburg. 1892;35:67-70.
2. Beijerinck MW. Über ein Contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabaksblätter. Verhandelingen der Koninklijke Akademie van Wetenschappen te Amsterdam. 1898;65(2):3-21.
3. Hershey AD, Chase M. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. Journal of General Physiology. 1952;36(1):39-56.
4. Zinder ND, Lederberg J. Genetic exchange in Salmonella. Journal of Bacteriology. 1952;64(5):679-699.
5. Temin HM, Mizutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. Nature. 1970;226(5252):1211-1213.

6. Baltimore D. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature*. 1970;226(5252):1209-1211.
7. Caspar DLD, Klug A. Physical principles in the construction of regular viruses. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. 1962;27:1-24.
8. Flint SJ, Racaniello VR, Skalka AM, et al. Principles of Virology. 4. baskı. ASM Press; 2015.
9. Franklin RE, Klug A. The splitting of layer lines in X-ray fibre diagrams of helical structures: Application to tobacco mosaic virus. *Acta Crystallographica*. 1955;8(12):777-780.
10. Baltimore D. Expression of animal virus genomes. *Bacteriological Reviews*. 1971;35(3):235-241.
11. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). ICTV Taxonomy [Internet]. 2022 [cited 2026 May 25]. Available from: <https://ictv.global/taxonomy>.
12. Venkataraman, S., Prasad, B. V. L. S., & Selvarajan, R. RNA dependent RNA polymerases: Insights from structure, function and evolution. *Viruses* 2018;10(2), 76
13. Pflug, A., Lukarska, M., Resa-Infante, P., Reich, S., & Cusack, S. Structural insights into RNA synthesis by the influenza virus transcription-replication machine. *Virus Research*, 2017; 234, 103–117.
14. Yuan, P., Bartlam, M., Lou, Z., Chen, S., Zhou, J., He, X., Lv, Z., Ge, R., Li, X., Deng, T., Fodor, E., Rao, Z., & Liu, Y. Crystal structure of an avian influenza polymerase PA_N reveals an endonuclease active site. *Nature*, 2009; 458(7240), 909–913.
15. Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., Wang, T., Sun, Q., Ming, Z., Zhang, L., Ge, J., Zheng, L., Zhang, Y., Wang, H., Zhu, Y., Zhu, C., Hu, T., Hua, T., Zhang, B., ... Rao, Z. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*, 2020; 368(6492), 779–782.
16. Hillen, H. S., Kokic, G., Farnung, L., Dienemann, C., Tegunov, D., & Cramer, P. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. *Nature*, 2020; 584(7819), 154–156.
17. Ogando, N. S., Ferron, F., Decroly, E., Canard, B., Posthuma, C. C., & Snijder, E. J. The curious case of the nidovirus exoribonuclease: Its role in RNA synthesis and replication fidelity. *Frontiers in Microbiology*, 2019; 10, 1813.
18. Rackwitz, H. R., Rohde, W., & Sanger, H. L. DNA-dependent RNA polymerase II of plant origin transcribes viroid RNA into full-length copies. *Nature*, 1981; 291(5813), 297–301.
19. Benzer S. Fine structure of a genetic region in bacteriophage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1955;41(6):344-354.
20. Hershey AD, Rotman R. Genetic recombination between host-range and plaque-type mutants of bacteriophage in single bacterial cells. *Genetics*. 1949;34(1):44-71.
21. Yap ML, Rossmann MG. Structure and function of bacteriophage T4. *Future Microbiology*. 2014;9(12):1319-1327.
22. Lwoff A. Lysogeny. *Bacteriological Reviews*. 1953;17(4):269-337.
23. Campbell AM. Episomes. In: Caspari EW, Thoday JM, editors. *Advances in Genetics*. Vol 11. Academic Press; 1962. p. 101-145.
24. Ptashne M. A Genetic Switch: Phage Lambda Revisited. 3. baskı. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2004.
25. Lennox ES. Transduction of linked genetic characters of the host by bacteriophage P1. *Virology*. 1955;1(2):190-206.
26. Thomason LC, Costantino N, Court DL. *E. coli* genome manipulation by P1 transduction. *Current Protocols in Molecular Biology*. 2007;79(1):1.17.1-1.17.8.
27. Morse ML, Lederberg EM, Lederberg J. Transduction in *Escherichia coli* K-12. *Genetics*. 1956;41(1):142-156.
28. Morse ML, Lederberg EM, Lederberg J. Transductional heterogenotes in *Escherichia coli*. *Genetics*. 1956;41(5):758-779.

29. Lundstrom K. Viral vectors in gene therapy. *Diseases*. 2018;6(2):42.
30. Weiss, R. A. How does HIV cause AIDS? *Science*, 1993; 260(5112), 1273–1279.
31. Dalglish, A. G., Beverley, P. C., Clapham, P. R., Crawford, D. H., Greaves, M. F., & Weiss, R. A. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, 1984;312(5996), 763–767.
32. Klatzmann, D., Champagne, E., Chamaret, S., Gruest, J., Guetard, D., Hercend, T., Gluckman, J. C., & Montagnier, L. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature*, 1984;312(5996), 767–768.
33. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*. 1996;381(6584):667–673.
34. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, et al. HIV-1 entry cofactor: Functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*. 1996;272(5263):872–877.
35. Wilen, C. B., Tilton, J. C., & Doms, R. W. HIV: Cell binding and entry. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012;2(8), a006866.
36. Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., & Montagnier, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983;220(4599), 868–871
37. Domingo E, Holland JJ. RNA virus mutations and fitness for survival. *Annual Review of Microbiology*. 1997;51:151–178.
38. Domingo E, Sheldon J, Perales C. Viral quasispecies evolution. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012;76(2):159–216.
39. Sanjuán R, Nebot MR, Chirico N, et al. Viral mutation rates. *Journal of Virology*. 2010;84(19):9733–9748.
40. Denison MR, Graham RL, Donaldson EF, et al. Coronaviruses: An RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. *RNA Biology*. 2011;8(2):270–279.
41. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological Reviews*. 1992;56(1):152–179.
42. Palese P, Shaw ML. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 5. baskı. Vol 2. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1647–1689.
43. Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008;451(7181):990–993.
44. Diener TO. Potato spindle tuber “virus”: IV. A replicating, low molecular weight RNA. *Virology*. 1971;45(2):411–428.
45. Flores R, Hernández C, Martínez de Alba E, et al. Viroids and viroid-host interactions. *Annual Review of Phytopathology*. 2005;43:117–139.
46. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982;216(4542):136–144.
47. Aguzzi A, Calella AM. Prions: Protein aggregation and infectious diseases. *Physiological Reviews*. 2009;89(4):1105–1152.
48. Hacein-Bey-Abina S, Garrigue A, Wang GP, et al. Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. *Journal of Clinical Investigation*. 2008;118(9):3132–3142.
49. Naldini L, Blömer U, Gallay P, et al. In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector. *Science*. 1996;272(5259):263–267.
50. Raper SE, Chirmule N, Lee FS, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in an ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2003;80(1–2):148–158.

51. Daya S, Berns KI. Gene therapy using adeno-associated virus vectors. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;21(4):583-593.
52. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: Initial trial results after 4 years. *Science*. 1995;270(5235):475-480.
53. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science*. 2000;288(5466):669-672.
54. Smith GP. Filamentous fusion phage: Novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science*. 1985;228(4705):1315-1317.

REKOMBİNANT DNA TEKNOLOJİSİ

Bahri Devrim ÖZCAN¹
Elif DİKKAYA²

GİRİŞ

Rekombinant DNA, farklı kaynaklardan elde edilen DNA parçalarının laboratuvar koşullarında bir araya getirilmesiyle oluşturulan bir DNA molekülüdür. Genetik materyalin organizmadan izolasyonu, enzimatik olarak kesilmesi ve birleştirilmesi ve sonuçta da konak hücreye aktarılması aşamalarını içeren tüm bu yöntemler bütününe de rekombinant DNA teknolojisi adı verilir (1). Dolayısıyla bu teknoloji ile doğada normalde bir arada bulunmayan genetik dizilerin tek bir molekülde bir araya getirilmesi mümkün hâle gelmiş olur.

Eşeyssel çoğalan organizmalarda, doğal yaşam süreçlerinde mayoz bölünme esnasında homolog kromozomlar arasında gerçekleşen krosing-over ile doğal rekombinasyon meydana gelmektedir. Rekombinant DNA teknolojisinin doğal rekombinasyondan farkı, laboratuvar koşullarında araştırmacının belirlediği hedef dizilerin kontrollü bir şekilde birleştirilmesidir. Bu bakımdan rekombinant DNA teknolojisi, genetik mühendisliğin temel aracı konumundadır.

Rekombinant DNA teknolojisinin temelleri 1970'li yıllara dayanmaktadır. 1970 yılında Hamilton Smith ve ekibinin tip II restriksiyon endonükleazları keşfetmesi, bu alandaki ilk kritik adım olmuştur (2,3). Ardından 1972'de Jackson, Symons ve Berg modern biyoteknolojinin doğuşu olarak kabul edilen çalışmala-

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Bölümü, bdozcan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9198-656X

² Dr., Çukurova Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, edikkaya@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1896-9608

Üretken yapay zeka kullanım beyanı

Bu bölümün hazırlanmasında üretken yapay zekâ (ÜYZ) imkânları, yalnızca metnin okunurluğunun artırılması, dilbilgisi ve imlâ denetiminin yapılması, akademik üslubun iyileştirilmesi amacıyla destekleyici araçlar olarak kullanılmıştır. ÜYZ modellerinden herhangi bir bilimsel içerik, veri, analiz, yorum, formül veya özgün fikir üretilmesi amacıyla yararlanılmamıştır.

Bölümde yer alan tüm bilimsel içeriklerin doğruluğu, literatür taramasının bütünlüğü, sunulan kavram ve değerlendirmelerin geçerliliği ile metnin nihai biçiminden doğacak tüm hukukî ve bilimsel sorumluluk yazarlara aittir.

KAYNAKLAR

1. Brown TA. Gene cloning and DNA analysis: An introduction. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2016.
2. Smith HO, Wilcox KW. A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. I. Purification and general properties. J Mol Biol. 1970;51(2):379–91.
3. Kelly TJ Jr, Smith HO. A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. II. Base sequence of the recognition site. J Mol Biol. 1970;51(2):393–409.
4. Jackson DA, Symons RH, Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci USA. 1972;69(10):2904–9.
5. Cohen SN, Chang AC, Boyer HW, Helling RB. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. Proc Natl Acad Sci USA. 1973;70(11):3240–4.
6. Johnson IS. Human insulin from recombinant DNA technology. Science. 1983;219(4585):632–7.
7. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, et al. Molecular biology of the cell. 6th ed. New York: Garland Science; 2015.
8. Arber W. Restriction endonucleases. Angew Chem Int Ed Engl. 1978;17(2):73–9.
9. Smith HO, Nathans D. A suggested nomenclature for bacterial host modification and restriction systems and their enzymes. J Mol Biol. 1973;81(3):419–23.
10. Roberts RJ. How restriction enzymes became the workhorses of molecular biology. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(17):5905–8.
11. Primrose SB, Twyman RM. Principles of gene manipulation and genomics. 7th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
12. Winnacker EL. From genes to clones: introduction to gene technology. Weinheim: VCH Publishers; 1987.
13. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H, et al. Molecular cell biology. 9th ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2021.
14. Lewin B, Krebs JE, Goldstein ES, Kilpatrick ST. Lewin's genes XI. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2014.
15. Sambrook J, Russell DW. Molecular cloning: a laboratory manual. 3rd ed. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001.
16. Mullis KB. The unusual origin of the polymerase chain reaction. Sci Am. 1990;262(4):56–65.
17. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, et al. Primer-directed enzymatic

- tic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988;239(4839):487–91.
18. Chien A, Edgar DB, Trela JM. Deoxyribonucleic acid polymerase from the extreme thermophile *Thermus aquaticus*. *J Bacteriol*. 1976;127(3):1550–7.
 19. Walsh G. Biopharmaceuticals: biochemistry and biotechnology. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
 20. Ye X, Al-Babili S, Klöti A, Zhang J, Lucca P, Beyer P, et al. Engineering the provitamin A (β -carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. *Science*. 2000;287(5451):303–5.
 21. Glick BR, Pasternak JJ, Patten CL. Molecular biotechnology: principles and applications of recombinant DNA. 4th ed. Washington DC: ASM Press; 2010.

GENOM VE DÜZENLENMESİ: TEMEL KAVRAMLAR VE TARİHSEL GELİŞİM

Ahsen ÖZCAN¹

GİRİŞ

Genom, bir hücrede bulunan DNA dizisinin tümüne verilen isimdir. Bu, organizmanın kalıtsal bilgilerini taşıyan genlerin yanı sıra, genler arasında ve etrafında bulunan düzenleyici bölgeleri de kapsar. Farklı canlılarda bulunan genomların büyüklükleri, içerisinde bulunan nükleik asit çeşitliliği ve sırası organizmadan organizmaya değişiklik gösterir (1).

Genom düzenleme, bir organizmanın belirli genlerin hedef alınarak eklenmesi, çıkarılması veya değiştirilmesi gibi işlemlerin tümüdür. Bu işlemlerden herhangi birinin uygulandığı DNA'ya ise rekombinant DNA adı verilir (2).

Tarihte ilk başarılı rekombinant DNA deneyi 1971 yılında Herbert Boyer ve Stanley Cohen'in grubu tarafından yapılmıştır. Deneyin temel amacı ökaryotik bir hücrenin DNA'sı, prokaryotik bir hücreye aktarılabilir mi sorusuna cevap bulmaktır. Bu soruyu cevaplamak üzere *Xenopus laevis* (Afrika pençeli kurbağa)'daki bir ribozomal RNA (rRNA) geni insanların kalın bağırsağında bulunan *Escherichia coli* bakterisine aktarılmıştır. Deney sonucunda *E. coli* bakterisinin normal bir şekilde büyüüp çoğaldığı aynı zamanda fonksiyonel olarak ifade edildiği gözlemlenmiştir. Bu, bir bakterinin kendisine yabancı olan bir DNA'yı kabul edebildiğini göstermiştir (2,3,4).

1972 yılında Paul Berg, SV40 (hayvanlarda tümör oluşumuna sebep olabilen bir virüs) tümör virüsünün DNA'sını lambda bakteriyofaj DNA'sı ile birleştirdi. Bu sayede gen bakterilere aktarılabilir duruma geldi. Ancak bu deney,

¹ Dr., TÜBİTAK MAM, ahsen.ozcan@tubitak.gov.tr, ORCID iD: 0000-0002-8334-8471

uygulamaları Türkiye’de hukuken mümkün değildir; temel araştırmalar ise yukarıda sayılan mevzuat kapsamında izne ve denetime tabidir (114).

SONUÇ

Genom düzenleme teknolojileri, rekombinant DNA deneylerinden CRISPR-Cas9’a uzanan elli yıllık süreçte köklü bir dönüşüm geçirmiştir. ZFN ve TALENs gibi öncü yöntemlerden baz düzenleme ve prime düzenleme gibi kusursuz yaklaşımlara uzanan bu süreç, orak hücre anemisinden kistik fibroze, kanser immünoterapisinden tarımsal verimlilik artışına kadar geniş bir uygulama yelpazesi sunmaktadır.

Bununla birlikte hedef dışı (off-target) etkiler, PAM bağımlılığı ve büyük ölçekli düzenlemelerdeki verimsizlik gibi teknik sınırlılıklar ile germ hattı düzenlemeleri, sosyal eşitsizlik riskleri ve He Jiankui vakasının gündeme taşıdığı etik sorunlar, bu alanın geleceğine yönelik çok disiplinli bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Yapay zekâ destekli hedef dışı tahmin sistemleri, yeni nesil yüksek doğruluklu nükleazlar ve standartlaştırılmış klinik izleme protokolleri, genom düzenlemenin insanlığa en geniş faydayı sunmasının önünü açacaktır.

Yapay Zekâ Kullanım Beyanı

Bu bölümün hazırlanmasında yapay zekâ araçlarından yararlanılmıştır. Yazarlar tarafından oluşturulmuş olan metin taslağının teknik düzenlemelerinde Claude destekli yapay zekâ sistemleri kullanılmış, ancak içerik oluşturma ve içeriğin doğruluğu ve bilimsel geçerlilik yazar tarafından kontrol edilerek onaylanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Goldman AD, Landweber LE. What Is a Genome? PLoS Genet. 2016;12(7):e1006181.
2. Zheng Y, Li Y, Zhou K, Li T, VanDusen NJ, Hua Y. Precise genome-editing in human diseases: mechanisms, strategies and applications. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):47.
3. Carroll D. Genome Editing: Past, Present, and Future. Yale J Biol Med. 2017;90(4):653–659.
4. Cohen SN, Chang ACY, Boyer HW, Helling RB. Construction of Biologically Functional Bacterial Plasmids In Vitro. Proc Natl Acad Sci USA. 1973;70(11):3240–3244.
5. Jackson DA, Symons RH, Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40. Proc Natl Acad Sci USA. 1972;69(10):2904–2909.
6. Institute of Medicine. Asilomar and Recombinant DNA: The End of the Beginning. In: Biomedical Politics. Washington, DC: National Academies Press; 1991.
7. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Biomedical Politics. Washington, DC: National Academies Press; 1991.

8. Lu D, Searles MA, Klug A. Crystal structure of a zinc-finger-RNA complex reveals two modes of molecular recognition. *Nature*. 2003;426(6962):96–100.
9. Berg P, Baltimore D, Brenner S, Roblin RO, Singer MF. Summary statement of the Asilomar conference on recombinant DNA molecules. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975;72(6):1981–1984.
10. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: initial trial results after 4 years. *Science*. 1995;270(5235):475–480.
11. Carroll D. Genome engineering with targetable nucleases. *Annu Rev Biochem*. 2014;83:409–439.
12. Carroll D. Genome Engineering With Zinc-Finger Nucleases. *Genetics*. 2011;188(4):773–782.
13. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. 1997;385(6619):810–813.
14. Loi P, Czernik M, Zacchini F, Iuso D, Scapolo PA, Ptak G. Sheep: the first large animal model in nuclear transfer research. *Cell Reprogram*. 2013;15(5):367–373.
15. Joung JK, Sander JD. TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14(1):49–55.
16. Li H, Yang Y, Hong W, Huang M, Wu M, Zhao X. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:1.
17. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science*. 2012;337(6096):816–821.
18. Royal Swedish Academy of Sciences. The Nobel Prize in Chemistry 2020: Genetic scissors: A tool for rewriting the code of life [Internet]. Stockholm: Nobel Prize; 2020 [cited 2024 Dec 24]. Available from: <https://www.nobelprize.org>
19. Komor AC, Kim YB, Packer MS, Zuris JA, Liu DR. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature*. 2016;533(7603):420–424.
20. Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, Sousa AA, Koblan LW, Levy JM, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*. 2019;576(7785):149–157.
21. Chen PJ, Liu DR. Prime editing for precise and highly versatile genome manipulation. *Nat Rev Genet*. 2023;24(3):161–177.
22. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol*. 2013;31(7):397–40523. Gok ZG, Tunali BC. (CRISPR-Cas immun sistemini biyolojisi, mekanizması ve kullanımı alanları. *Int J Eng Res Dev*. 2016;8(2)).
24. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol*. 2013;31(7):397–405.
25. Collier TC, Lee Y, Mathias DK, Marsden CD, Warner ME, Romero-Severson J, et al. CRISPR-Cas9 and Cas12a target site richness reflects genomic diversity in natural populations. *BMC Genomics*. 2024;25:700.
26. Yeadon J. Pros and cons of ZFNs, TALENs, and CRISPR/Cas [Internet]. 2014 Mar 4 [cited 2024 Dec 24]. Available from: <https://www.jax.org>
27. Guo T, Feng YL, Xiao JJ, Liu Q, Sun XN, Xiang JF, et al. Harnessing accurate non-homologous end joining for efficient precise deletion in CRISPR/Cas9-mediated genome editing. *Genome Biol*. 2018;19:170.
28. Zhu L, Mon H, Xu J, Lee JM, Kusakabe T. CRISPR/Cas9-mediated knockout of factors in non-homologous end-joining pathway enhances gene targeting in silkworm cells. *Sci Rep*. 2016;5:18103.

29. Kurtoglu EL, Tekedereli I. DNA onarım mekanizmaları. *Balikesir Saglik Bilimleri Dergisi*. 2015;4(3):169.
30. Chen J, Potlapalli R, Quan H, Chen L, Xie Y, Pouriyeh S, et al. Exploring DNA'damage and Repair Mechanisms: A Review with Computational Insights. *Biotech (Basel)*. 2024;13(1):3.
31. Gohil D, Sarker AH, Roy R. Base Excision Repair: Mechanisms and Impact in Biology, Disease, and Medicine. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14186.
32. Reardon JT, Sancar A. Nucleotide excision repair. *Methods Enzymol*. 2004;406:1–29.
33. Spivak G. Nucleotide excision repair in humans. *DNA Repair (Amst)*. 2015;36:13–18.
34. Sfeir A, Symington LS. Microhomology-Mediated End Joining: A Back-up Survival Mechanism or Dedicated Pathway? *Trends Biochem Sci*. 2015;40(11):701–714.
35. Lu J, Wang S. CRISPR/Cas9-Mediated Gene Knockout in Cells and Tissues Using Lentivirus. *Curr Protoc*. 2023;3(5):e772.
36. Sivasubbu S, Balciunas D, Amsterdam A, Ekker SC. Insertional mutagenesis strategies in zebrafish. *Genome Biol*. 2007;8(Suppl 1):S9.
37. Mali P, Yang L, Esvelt KM, Aach J, Guell M, DiCarlo JE, et al. RNA-Guided Human Genome Engineering via Cas9. *Science*. 2013;339(6121):823–826.
38. Zhou W, Yang J, Zhang Y, Hu X, Wang W. Current landscape of gene-editing technology in biomedicine: Applications, advantages, challenges, and perspectives. *MedComm*. 2022;3(3):e155.
39. Phan HTL, Kim K, Lee H, Seong JK. Progress in and Prospects of Genome Editing Tools for Human Disease Model Development and Therapeutic Applications. *Genes*. 2023;14(2):483.
40. Rao Y, Yang X, Pan C, Wang C, Wang K. Advance of CRISPR-Cas9 System and Its Application in Crop Improvement. *Front Plant Sci*. 2022;13:839001.
41. Zhang ML, Li HB, Jin Y. Application and perspective of CRISPR/Cas9 genome editing technology in human disease modeling and gene therapy. *Front Genet*. 2024;15:1364742.
42. Deneault E. Recent Therapeutic Gene Editing Applications to Genetic Disorders. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(5):4147–4185.
43. Xu W, Zhang S, Qin H, Yao K. From bench to bedside: cutting-edge applications of base editing and prime editing in precision medicine. *J Transl Med*. 2024;22(1):1133.
44. Li H, Yang Y, Hong W, Huang M, Wu M, Zhao X. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:1.
45. Kuhn A, Ackermann M, Mussolino C, Cathomen T, Lachmann N, Moritz T. TALEN-mediated functional correction of human iPSC-derived macrophages in context of hereditary pulmonary alveolar proteinosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):15195.
46. Alkanli SS, Alkanli N, Ay A, Albeniz I. CRISPR/Cas9 Mediated Therapeutic Approach in Huntington's Disease. *Mol Neurobiol*. 2023;60(3):1486–1498.
47. Guo C, Ma X, Gao F, Guo Y. Off-target effects in CRISPR/Cas9 gene editing. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1143157.
48. Lopes R, Prasad MK. Beyond the promise: evaluating and mitigating off-target effects in CRISPR gene editing for safer therapeutics. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024;11.
49. Guo M, Ren K, Zhu Y, Tang Z, Li Y, Zhang B, et al. Structural insights into a high fidelity variant of SpCas9. *Cell Res*. 2019;29:183–192.
50. Tang H, Wang D, Shu Y. Structural insights into Cas9 mismatch: promising for development of high-fidelity Cas9 variants. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:271.
51. Asmamaw Mengstie M, Teshome Azezew M, Asmamaw Dejenie T, Teshome AA, Tadele Admasu F, Behaile Teklemariam A, et al. Recent Advancements in Reducing the Off-Target Effect of CRISPR-Cas9 Genome Editing. *Biologics*. 2024;18:21–28.
52. Singh M, Bindal G, Misra CS, Rath D. The era of Cas12 and Cas13 CRISPR-based disease diagnosis. *Crit Rev Microbiol*. 2022;48(6):714–729.

53. Kim Y, Kim N, Okafor I, Kim J, Jang G, Son S, et al. Sniper2L is a high-fidelity Cas9 variant with high activity. *Nat Chem Biol.* 2023;19:972–980.
54. Vakulskas CA, Dever DP, Rettig GR, Turk R, Jacobi AM, Collingwood MA, et al. A high-fidelity Cas9 mutant delivered as a ribonucleoprotein complex enables efficient gene editing in human hematopoietic stem and progenitor cells. *Nat Med.* 2018;24(8):1216–1224.
55. Pedrazzoli E, Bianchi A, Umbach A, Amistadi S, Brusson M, Frati G, et al. An optimized SpCas9 high-fidelity variant for direct protein delivery. *Mol Ther.* 2023;31(7):2257–2265.
56. Wu X, Kriz AJ, Sharp PA. Target specificity of the CRISPR-Cas9 system. *Quant Biol.* 2014;2(2):59–70.
57. Tycko J, Myer VE, Hsu PD. Methods for Optimizing CRISPR-Cas9 Genome Editing Specificity. *Mol Cell.* 2016;63(3):355–370.
58. Lei T, Wang Y, Zhang Y, Yang Y, Chen J, Huang J, et al. Leveraging CRISPR gene editing technology to optimize the efficacy, safety and accessibility of CAR T-cell therapy. *Leukemia.* 2024;38:2517–2543.
59. Sioson VA, Kim M, Joo J. Challenges in delivery systems for CRISPR-based genome editing and opportunities of nanomedicine. *Biomed Eng Lett.* 2021;11(3):217–233.
60. Liu W, Li L, Jiang J, Wu M, Lin P. Applications and challenges of CRISPR-Cas gene-editing to disease treatment in clinics. *Precis Clin Med.* 2021;4(3):179–191.
61. Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, Sousa AA, Koblan LW, Levy JM, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature.* 2019;576:149–157.
62. Doman JL, Sousa AA, Randolph PB, Chen PJ, Liu DR. Designing and executing prime editing experiments in mammalian cells. *Nat Protoc.* 2022;17(11):2431–2468.
63. Chen PJ, Liu DR. Prime editing for precise and highly versatile genome manipulation. *Nat Rev Genet.* 2023;24(3):161–177.
64. Kantor A, McClements ME, MacLaren RE. CRISPR-Cas9 DNA Base-Editing and Prime-Editing. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6240.
65. Sakata RC, Ishiguro S, Mori H, Tanaka M, Tatsuno K, Ueda H, et al. Base editors for simultaneous introduction of C-to-T and A-to-G mutations. *Nat Biotechnol.* 2020;38:865–869.
66. Yang L, Li H, Han Y, Song Y, Wei M, Fang M, et al. CRISPR/Cas9 Gene Editing System Can Alter Gene Expression and Induce DNA' damage Accumulation. *Genes.* 2023;14(4):806.
67. Hunt JMT, Samson CA, Rand AD, Sheppard HM. Unintended CRISPR-Cas9 editing outcomes: a review of the detection and prevalence of structural variants generated by gene-editing in human cells. *Hum Genet.* 2023;142(6):705–720.
68. Drummond DA, Wilke CO. The evolutionary consequences of erroneous protein synthesis. *Nat Rev Genet.* 2009;10(10):715–724.
69. Ni XY, Zhou ZD, Qiao X. Targeted gene disruption by CRISPR/xCas9 system in *Drosophila melanogaster*. *Arch Insect Biochem Physiol.* 2020;104:e21662.
70. Zirin J, Bosch J, Viswanatha R, Mohr SE, Perrimon N. State-of-the-art CRISPR for in vivo and cell-based studies in *Drosophila*. *Trends Genet.* 2021;37(2):111–123.
71. Sun M, Oulabi I, Chen L. CRISPR/Cas9 Genome Editing System in *Drosophila*. *Adv Tech Biol Med.* 2015;S1:3.
72. Milligan G, Inoue A. Genome Editing Provides New Insights into Receptor-Controlled Signalling Pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39(5):481–493.
73. Atanes P, Ruz-Maldonado I, Hawkes R, Liu B, Persaud SJ, Amisten S. Identifying Signalling Pathways Regulated by GPRC5B in beta-Cells by CRISPR-Cas9-Mediated Genome Editing. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(2):656–666.
74. Yip HYK, Papa A. Targeting the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Cancer. *Mol Cancer.* 2020;19(1):100.

75. Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. *Front Oncol.* 2014;4:64.
76. Nunez JK, Chen J, Pommier GC, Cogan JZ, Replogle JM, Adriaens C, et al. Genome-wide programmable transcriptional memory by CRISPR-based epigenome editing. *Cell.* 2021;184(9):2503–2519.e17.
77. DeWitt MA, Magis W, Bray NL, Wang T, Berman JR, Urbinati F, et al. Selection-free genome editing of the sickle mutation in human adult hematopoietic stem/progenitor cells. *Sci Transl Med.* 2016;8(360):360ra134.
78. Schwank G, Koo BK, Sasselli V, Dekkers JF, Heo I, Demircan T, et al. Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell Stem Cell.* 2013;13(6):653–658.
79. Chen S, Sun H, Miao K, Deng CX. CRISPR-Cas9: from genome editing to cancer research and therapeutic applications. *Cell Biosci.* 2014;4:62.
80. Ma L, Hernandez AN, Tajima Y. PD-1/PD-L1 blockade as a novel strategy for cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2020;46:105–112.
81. Wang F, Wang C, Liu P, Lei C, Hao W, Gao Y, et al. Enhanced rice blast resistance by CRISPR/Cas9-targeted mutagenesis of the ERF transcription factor gene OsERF922. *PLoS One.* 2014;9(9):e107335.
82. Dong OX, Yu S, Jain R, Zhang N, Duong PQ, Butler C, et al. Marker-free carotenoid-enriched rice generated through targeted gene insertion using CRISPR-Cas9. *Nat Commun.* 2020;11(1):1178.
83. Lanphier E, Urnov F, Haecker SE, Werner M, Smolenski J. Don't edit the human germ line. *Nature.* 2015;519(7544):410–411.
84. Jasanoff S, Hurlbut JB, Saha K. CRISPR democracy: gene editing and the need for inclusive deliberation. *Issues Sci Technol.* 2015;32(1):25–32.
85. Tsai SQ, Joung JK. Defining and improving the genome-wide specificities of CRISPR-Cas9 nucleases. *Nat Rev Genet.* 2016;17(5):300–312.
86. Simhadri VL, McGill JR, McMahon S, Wang J, Jiang H, Sauna ZE. A transgene-encoded antibody delivery platform for suppressing neutralizing antibodies to CRISPR-Cas9. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2018;10:11–19.
87. Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, Sousa AA, Koblan LW, Levy JM, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature.* 2019;576(7785):149–157.
88. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance.* Washington, DC: National Academies Press; 2017.
89. Cohen J. The untold story of the 'circle of trust' behind the world's first gene-edited babies. *Science* [Internet]. 2019 [cited 2024 Dec 24]. DOI: 10.1126/science.aaw8360.
90. Krishnamurthy S, Markus HS. The trials of He Jiankui: A call for increased governance of human genome editing. *J Med Ethics.* 2020;46(7):471–473.
91. Cyranoski D. What next for CRISPR babies? *Nature.* 2019;566(7745):440–442.
92. Collier BS. Ethics of Human Genome Editing. *Annu Rev Med.* 2019;70:289–305.
93. Bawa AS, Anilakumar KR. Genetically modified foods: safety, risks and public concerns-a review. *J Food Sci Technol.* 2013;50(6):1035–1046.
94. Ayanoglu FB, Elcin AE, Elcin YM. Bioethical issues in genome editing by CRISPR-Cas9 technology. *Turk J Biol.* 2020;44(2):110–120.
95. Rubeis G, Steger F. Risks and benefits of human germline genome editing: An ethical analysis. *Asian Bioeth Rev.* 2018;10(2):133–141.
96. Tsai SQ, Joung JK. Defining and improving the genome-wide specificities of CRISPR-Cas9 nucleases. *Nat Rev Genet.* 2016;17(5):300–312.

97. Rabaan AA, AlSaihati H, Bukhamsin R, Bakhrebah MA, Nassar MS, Alsaleh AA, et al. Application of CRISPR/Cas9 Technology in Cancer Treatment: A Future Direction. *Curr Oncol*. 2023;30(2):1954–1976.
98. Stefanoudakis D, Kathuria-Prakash N, Sun AW, Abel M, Drolen CE, Ashbaugh C, et al. The Potential Revolution of Cancer Treatment with CRISPR Technology. *Cancers*. 2023;15(6):1813.
99. Katti A, Diaz BJ, Caragine CM, Sanjana NE, Dow LE. CRISPR in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2022;22:259–279.
100. Broughton JP, Deng X, Yu G, Fasching CL, Servellita V, Singh J, et al. CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nat Biotechnol*. 2020;38(7):870–874.
101. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014;346(6213):1258096.
102. Ledford H. Nobel Prize for CRISPR honours two great collaborators. *Nature*. 2020;586(7829):195–196.
103. Cyranoski D. China CRISPR twins: A commentary on the global and ethical implications. *Nature*. 2019;574(7778):467–470.
104. Alonso M, Savulescu J. He Jiankui gene-editing experiment and the non-identity problem. *Bioethics*. 2021;35(6):563–573.
105. Greely HT. CRISPR babies: human germline genome editing in the He Jiankui affair. *J Law Biosci*. 2019;6(1):111–183.
106. Raposo VL. The First Chinese Edited Babies: A Leap of Faith in Science. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):197–199.
107. BBC News. China jails gene-edited babies scientist for three years [Internet]. 2019 Dec 30 [cited 2024 Dec 24]. Available from: <https://www.bbc.com/news>
108. Congressional Research Service. CRISPR gene editing: Applications, challenges, and regulation. Washington, DC: CRS; 2023.
109. Waltz E. Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation. *Nature*. 2016;532:293.
110. Coats DR. Worldwide threat assessment of the US intelligence community. Washington, DC: Office of the Director of National Intelligence; 2018.
111. Cyranoski D, Ledford H. Genome-edited baby claim provokes international outcry. *Nature*. 2018;563(7733):607–608.
112. Boch J, Scholze H, Schornack S, Landgraf A, Hahn S, Kay S, et al. Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors. *Science*. 2009;326(5959):1509–1512.
113. Moscou MJ, Bogdanove AJ. A simple cipher governs DNA recognition by TAL effectors. *Science*. 2009;326(5959):1501.
114. Miller JC, Tan S, Qiao G, Barlow KA, Wang J, Xia DF, et al. A TALE nuclease architecture for efficient genome editing. *Nat Biotechnol*. 2011;29(2):143–148.