



Mitokondriyal DNA, Anaerkil Kalıtım ve İnsan

Mitochondrial DNA, Maternal Inheritance and Human

Can Veysel Şoroğlu¹ , Ezgi Gizem Berkay² , Burçak Vural³ 

¹ Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: C.V.Ş. 0000-0002-5370-4322;
E.G.B. 0000-0002-1967-705X;
B.V. 0000-0001-6392-7645

Sorumlu yazar / Corresponding author:

Can Veysel Şoroğlu,
Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye
E-posta: cveysels@gmail.com

Geliş tarihi/Submitted: 21.08.2020

Kabul tarihi/Accepted: 05.03.2021

Citation/Atf: Soroglu CV, Berkay EG, Vural B. Mitochondrial DNA, maternal inheritance and human. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2021; 4(2): 65-74.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2021-783621>

ÖZ

Mitokondriyal DNA (mtDNA) çalışmaları tıp, genetik, antropoloji ve arkeoloji birlikteliği ile şekillenmektedir. Çağlar boyunca değişen akrabalık ilişkileri, göç yollarının tespiti, çeşitli nedenlerle yer değiştiren topluluklar, evrimsel gelişmeler, tarihi bilinmezlerin aydınlatılması ve maternal kalıtmı mitokondriyal hastalıklar hakkında vazgeçilmez bir bilgi kaynağı olmuştur. Arkeolojik kazılardan elde edilen insan kalıntıları ile yapılan mtDNA – haplogrup çalışmaları, moleküler genetik tekniklerin ve yeni nesil dizileme teknolojilerinin gelişimi ile klasik antropolojik yaklaşımla elde edilmesi mümkün olmayan verilere ulaşmamızı sağlamaktadır. Bu derlemede antik ve modern insan materyallerinden elde edilen mtDNA çalışmaları incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: mtDNA, Haplogrup, Arkeogenetik

ABSTRACT

Mitochondrial DNA (mtDNA) studies have been formed within the network of medicine, genetics, anthropology, and archeology. It has been an indispensable source of knowledge in relation to population relationships, migration routes, evolutionary developmental steps, and enlightening historical unknowns over the ages as well as being essential in researching maternally inherited mitochondrial diseases. mtDNA - haplogroup studies provide us advanced data with molecular genetic techniques and the development of next-generation sequencing technologies, which cannot be obtained with the classical approach of anthropological studies. In this review, mtDNA studies obtained from ancient and modern human materials were reviewed.

Keywords: mtDNA, Haplogroup, Archaeogenetics



GİRİŞ

Mitokondriyal DNA çalışmaları, doğası itibari ile multidisiplinerdir. Tarihsel veriler ve objeler ışığında elde edilen bilgiler, arkeolojik buluntularla somutlaştırılır; antropolojik incelemeler kalıntılardan insanın yaşayışına dair bilgiler sunarken; radyolojik ve moleküler temelli incelemelerden elde edilen veriler insan gözüyle yapılan makroskobik incelemelerin sunamayacağı detayları verir. Mağaraların düşük sıcaklık ve neme sahip ortamında bulunan, bütünlüğünü koruyabilen eski biyolojik materyallerden elde edilen DNA örnekleri oldukça değerlidir. Antik DNA çalışmalarının artması ile antik ve modern insana ait verilerin karşılaştırılma imkanı doğmuştur. Bu buluntular taşıdıkları genetik bilginin yanında o bireyin içinde yaşadığı topluluğun sosyal ve kültürel açıdan başka hangi topluluklarla yakın ilişkide olduğu, yaşayışları, beslenme özellikleri ve çevrelerine uyumları hakkında farklı bilgileri de sunma potansiyeline sahiptir. Bu derlemede antik ve modern insan materyallerinden elde edilen mtDNA çalışmaları incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Mitokondriyal Genom

Mitokondri; oksidatif fosforilasyon, hücre içi sinyal mekanizması, metabolik denge, yaşlanma ve apoptoz gibi çeşitli hücresel süreçlerin düzenlenmesinden sorumludur. Mitokondriyal genomda korunmuş ve daha az korunmuş bölgelerin varlığı ve nükleer DNA'dan (nDNA) daha yüksek oranda gözlenen mutasyonlar mtDNA'nın tek tipleşmesini engeller. Bu durum, mtDNA'yı hem aynı veya farklı popülasyonlardaki bireyler, hem de aralarında uzak ilişki bulunan

türler ile karşılaştırma çalışmaları için uygun bir parametre haline getirir. mtDNA dizi analizleri sonucu çeşitli haplotip ve haplogruplar tanımlanarak mitokondriyal aktivitenin evrimsel süreçteki gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (1).

Mitokondriyal genom ile yapılan filogenetik analizler, proto-mitokondri olarak da adlandırılan α -proteobakterinin tüm mitokondrielerin ortak atası olduğunu göstermiştir. Aralarındaki bu bağ, ökaryotik hücrelerin oluşumunu açıklayan teorilerden biri olan endosimbiyotik teori ile ifade edilmiştir (2). 1967 yılında Lynn Margulis tarafından ortaya atılan "endosimbiyotik teori"ye göre bugün mitokondri ve kloroplast gibi kendi özgün DNA'sı bulunan organeler, prokaryotik bir hücrenin endositoz ile ökaryotik bir hücreye alınması ve bu iki hücrenin ortak bir yaşam geliştirmesinden kökenlenir (3). Bu süreçte mitokondriyal genom bugünkü şeklini alırken bazı atasal ve özgün fonksiyonlarını yitirmiş; bunları farklı hücresel birimlere devretmiş ya da ökaryotik hücreye devşirilmiştir (4). 1.500'den fazla peptidi içeren mitokondriyal proteomda yalnızca 13 polipeptit mtDNA tarafından kodlanır. Hücrede rRNA sentezlenmesine rağmen mitokondri zarından geçemekte ve bu durum mitokondriye özgü rRNA üretimini zorunlu kılmaktadır. Farklı hücre tiplerinde mitokondri sayısı ve buna paralel olarak mtDNA oranı değişmekte, gerçekleşen fonksiyonların tek bir merkezden denetlenebilmesi ve düzenlenebilmesi zorlaşmaktadır. Bu nedenle organizmanın yapısı, hücre tipi ve enerji ihtiyacına göre mitokondrielerde farklı gen setleri bulunur (5).

mtDNA ve nDNA Arasındaki Farklılıklar

Mitokondriyal genetik kodlar ve nükleer kodlar arasında stop kodon sayıları gibi bazı farklar vardır.

Tablo 1. nDNA ve mtDNA arasındaki farklılıklar

nDNA	mtDNA
Çift iplikli ve lineer yapılı	Çift iplikli ve halkasal yapılı
Belirli sayıda kromozom içerir	Tek bir kromozom içerir
Nükleer matrikste, belirli bir bölgede bulunur	Mitokondriyal matrikste serbest halde bulunur
~3,3 milyar bç içerir	~16.569 bç
~20.000 gen içerir	~37 gen içerir
Çeşitli koruma mekanizmaları ile sıkıca korunur	Özelleşmiş bir koruma mekanizması yoktur
Genler genomun ~%1-1,5 kadarını kapsar	İntron içermez, genler yoğun yerleşimlidir
mtDNA'nın mutasyon hızı, nDNA'ya göre 25 kat daha yüksektir	

Tablo 1’de nDNA ve mtDNA arasındaki temel farklılıklar toplu olarak verilmiştir:

nDNA ile arasındaki en büyük fark, halkasal yapısı ve mtDNA genlerinin çoğunun (~% 93) intronsuz olmasıdır. 16.569 baz çifti (bç) uzunluğundaki mtDNA, 13 polipeptit ve 24 RNA bileşeninin (22 tRNA ve iki rRNA) üretiminden sorumlu 37 gen ve düzenleyici elementlerinin yanında kodlamayan kontrol bölgesi D-döngüsü (loop) içerir. D-loopun molekül içindeki uzunluğu ve konumu türler arasında büyük farklılıklar gösterir (6, 7).

DNA hasarlarına karşı koruyucu bir mekanizmanın eksikliğinde mtDNA’daki mutasyonlar sonucu oluşan değişimler geri dönüşümsüz hale gelir ve genomunda birikir. Genom boyutunun küçük olması, genler arası intronik bölgelerin yokluğu ile yoğun yerleşimli ve kısmen çakışan genler mtDNA’nın açık bir hedef haline gelmesinin önünü açar. Bu özelliğin bir sonucu olarak modern veya arkaik dönemler dahil olmak üzere insan popülasyonları içindeki ve/veya arasındaki demografik değişimler de göz önüne alındığında mtDNA $0,5 \times 10^{-9}$ bç⁻¹ yıl⁻¹ mutasyon oranına sahiptir (8). Genomdaki “Hotspot bölgeler” mutasyonlara yatkınlığı yüksek alanlardır; ‘Hyper-variable I’ (mutasyon oranı yaklaşık $3,6 \times 10^{-6}$) ve ‘Hyper-variable II’ (HVI ve HVII) denilen bu bölgeler mitokondriyal genomdaki en yüksek mutasyon oranına sahip yerlerdir. Bu etkiler bir arada değerlendirilince memeli mtDNA’sında nDNA’dan 25 kat daha sık mutasyon gerçekleştiği görülür (8).

İnsan genomundaki “seçilim baskısı (selective pressures)” ile ilişkili bölgeler, başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere, toplulukların karşılaştıkları çeşitli evrimsel ve çevresel baskıların etkilerine genomun diğer bölgelerine göre daha açıktır. Kodlayan bölgelerdeki çeşitliliği sağlayan adaptasyonların çoğunluğunun son 6.000 ila 13.000 yılda, **Neolitik Devrim** döneminde gerçekleştiği gösterilmiştir (9).

Darboğaz Etkisi

Bir oositin sahip olduğu mtDNA kopyalarında, yabancı ve mutant mitokondriyal genomların bir karışımı gözlenir. Erken embriyonik dönemdeki genetik darboğaz (kısıtlanma ve ardından gözlenen artış), toplam mitokondri sayısını etkili bir şekilde birkaç

yüze ve mtDNA miktarını birkaç bin kopyaya kadar düşürür. Bu basamakla birlikte darboğazdan sonra erken dönemdeki embriyonun hücrelerinde mutant ve yabancı tip mtDNA yüzdesi (yani heteroplazmi seviyesi), oositin veya annenin sahip olduğu somatik hücrelere göre oldukça farklı olabilmektedir (10). 2018 yılında yapılan bir çalışma ise bulgularıyla bu bilgiyi değiştirmeye adaydır. Bağımsız merkezler tarafından aralarında akrabalık olmayan ≥ 3 kuşaklı ailelerde, farklı metodlar kullanılarak yapılan testler ile babaya ait mtDNA’nın da bir sonraki kuşağa geçebileceği ilk defa ikna edici şekilde gösterilmiş ve otozomal dominant benzeri bir kalıtım modeli görüldüğü belirtilmiştir. Fakat bu oranın düşük olduğunun düşünülmesi nedeniyle mtDNA’nın annesel kalıtım ile aktarıldığı bilgisi geçerliliğini bugün için korumaktadır (11).

Fetal gelişim sürecinde bireyin çeşitli doku/organlarında farklı seviyelerde heteroplazminin gözlemlendiği durumlar da mevcuttur. Bu durum farklı yabancı tip/mutant oranına sahip mtDNA’ların bir sonraki kuşağa aktarılmasına ve farklı mtDNA’ya sahip çocukların doğmasına neden olur. Heteroplazmi, farklı yollarla meydana gelebilir (10):

- Anneden kalıtılan iki veya daha fazla farklı yapıda genetik materyale sahip yumurta ile,
- Anneden alınan mtDNA’nın birçok mutasyona uğramaya devam etmesi ile. Somatik hücrelerde mtDNA replikasyonu sırasında meydana gelen mutasyonlar sonucunda, mtDNA kopya sayısı ile orantılı şekilde yeni mutasyon oranının da yüksek olması kaçınılmazdır (bir diploid organizma milyarlarca hücre içerebilir ve her hücre nükleer genlerden ikişer kopya içerir, ancak yüzlerce veya binlerce mtDNA kopyasına sahiptir).
- Az miktardaki babasal mtDNA’nın aktarılması önemli bir heteroplazmi kaynağı olabilir. Sperm mitokondrileri döllenme sırasında yumurtadaki yıkımdan kaçabilir, böylece embriyo annesel ve babasal mtDNA molekülü için az miktarda da olsa heteroplazmik olacaktır.

Aynı mtDNA molekülünde farklı derecelerde korunmuş bölgelerin varlığı ve nükleer DNA’ya göre artmış mutasyon oranı, mtDNA’yı hem popülasyon-

larda bireyler arası, hem de farklı türler arası karşılaştırmalar için uygun bir araç yapmaktadır. Varyantların dağılımları ve görülme sıklıkları, kültürel özellikler ve coğrafi engeller gibi insan gruplarının etkileşimine dayalı çeşitli faktörlerin etkisiyle sınırlanmaktadır (9, 10). Bir popülasyon içerisinde de kıtlık, hastalık, savaş gibi nedenlerle küçülme, bir popülasyon darboğazı meydana gelebilir. Geriye kalan bireyler arasında genetik çeşitlilik de azalacağından ana grubun yanında alt gruplaşmalar ve alel frekanslarında değişiklikler meydana gelir. Alel frekansı, bir alelin popülasyondaki toplam alellere olan oranıdır. Bir varyantın toplum içerisinde görülme sıklığını etkileyerek alel frekansında değişime yol açan etmenler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Bir varyantın alel frekansında değişime yol açan etmenler

Doğal seçim
Mutasyonlar
Küçük popülasyon boyutu
Topluluk içerisinde gen akışı
Genetik sürüklenme
Rastgele olmayan çiftleşme ile popülasyon içinde aleller homojen dağılır
İnsan mtDNA HVI ve HVII bölgeleri çeşitliliği
Popülasyonlar arası birey göçleri ve üreme sonucu alel aktarımı
Doğal engeller → Çöller, okyanuslar, iç denizler, dağlar
Yapay engeller → Çin seddi, otoyollar, barajlar, kanallar

Haploid yapıdaki mtDNA'da, genetik çeşitliliğin anahtarlarından biri olan rekombinasyonun gerçekleşmemesi ve annesel kalıtımın görülmesi, meydana gelecek bir değişimin küçük topluluklarda daha kolay sabitlenmesini sağlar. Genetik değişimler ile bireyler arası farklılığın oranı artmış olur ve daha çok sayıda belirteç elde edilir. Bu aynı zamanda filogenetik ağaçların yeniden yapılandırılmasını ve analizlerini kolaylaştırır, mtDNA ve haplogruplar, tarihsel veriler ve arkeolojik buluntular ile birlikte incelendiğinde tarih boyunca gerçekleşen göçler hakkında bilgi alınabilir (12).

Haplogruplar

mtDNA çalışmaları için yaygın olarak kullanılan teknik, mtDNA'nın özgün bir bölümünün polimeraz

zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılmasına müteakip dizilenmesini içerir. Hedeflenen mtDNA havuzu, yaygın ve daha az rastlanan mtDNA varyantlarını bir arada içeriyorsa, geleneksel Sanger dizileme yöntemi nadir varyantların varlığını ortaya çıkaramaz; ancak nadir varyantlar için tasarlanmış özgün primerlerin kullanılması ile tespit edilebilir (10). Teknolojik gelişmeler ile birlikte her gün giderek artan şekilde kullanılan yeni nesil dizileme teknolojileri tüm genomun incelenmesini sağlayarak, akrabalık ilişkilerinin araştırılmasında sadece mtDNA'nın değil, tüm genomdaki farklı tekrar dizilerinin de kullanılmasını sağlamaktadır. Elde edilen dizi bilgilerinin incelenmesi sonucu çeşitli haplogruplar tanımlanmıştır.

Haplogrup Yunanca tekli, saf anlamına gelen "haplous" kelimesi kökenli olup; kuşaklar arasındaki genetik aktarımın takip edilebildiği, ortak atadan itibaren birlikte kalıtılma eğilimindeki aynı gen değişimlerinin görüldüğü kromozomal bölgeleri/gen serilerini tanımlar (13). Mutasyonların birikimi sonucunda genomda zamanla belirgin annesel ve babasal kalıtım çizgileri oluşur. Bu özellikteki mtDNA ve Y kromozomunun rekombinasyon yapmayan bölgeleri filogenetik analizler için uygun genetik belirteçlerdir.

Haplogrup incelemelerinin kullanım amaçları şunlardır (14):

- Farklı insan popülasyonlarının küresel göç yollarını izlemek
- Tarihin farklı dönemlerinde farklı kültürlere ev sahipliği yapmış bölgelerdeki nüfus devamlılığını belirlemek
- Toplumda sık rastlanan varyantların fonksiyonel etkilerini incelemek
- Etkisiz olduğu düşünülen varyantlardan yola çıkarak popülasyonların tahmini yaşını tespit edilebilir

Belirlenen en üst haplogruplar, mtDNA filogenetik ağacında ana dala karşılık gelir. Her ana haplogrup bulunma sıralarına göre Adan Z'ye doğru adlandırılır. Batı Avrasya popülasyonlarında H, HV, I, J, K, M, N, R, T, U ve Z daha sık gözlenirken; A, B, C, D, F haplogrupları Orta ve Doğu Asya popülasyonlarında ön plana çıkmaktadır. Haplogrup X, Kafkas haplogru-

bu olarak kabul edilmiştir ancak Amerikan yerlilerinde de sıkça bulunmaktadır. Tüm haplogrupların atası olan L, 6 alt gruba sahiptir; bu dallardan biri olan L3 Afrika dışındaki grupların orijini olarak kabul edilmektedir (14).

Son yıllardaki çalışmaların ardından *Homo sapiens*'in Afrika'dan çıkışı ~300 bin yıl önceye (byö) tarihlenmiştir ve ~60-80 byö diğer kıtaların *Homo sapiens* tarafından kolonileştirilmesinin başladığı düşünülmektedir (15). 2017 yılında Güney Afrika, KwaZulu-Natal'de bulunan yedi bireyle yapılan çalışmada modern insan topluluklarının evrimsel olarak ayrılmasının 350.000 ila 260.000 yıl önce olduğu tespit edilmiştir (16).

İlk modern insanlar ~43 byö Avrupa'ya taşınmış, M ve N mitokondriyal haplogruplarını beraberinde götürmüş, ardından kıtada hakim tür olan *Homo neanderthalensis*'in yerine geçmeyi başarmıştır (17, 18). Üst Paleolitik dönemde (~27-19 byö) erken Avrupalı avcı-toplayıcıların demografik yayılma ve genetik değişkenliğini önemli ölçüde etkilemiş sert bir iklim olayı olan Son Buzul Çağı gerçekleşmiştir (Last Glacial Maximum/LGM) (19). LGM öncesi Avrupa popülasyonları M, R ve U mtDNA haplogrupları ile karakterize edilmişse de; LGM genetik çeşitlilik için bir darboğaz oluşturmuştur ve bu nedenle U alt haplogrupları, erken LGM paleolitik dönem insanların da ve Avrupa avcı-toplayıcılarında gözlenen tek soydur (20, 21). Avrupa'daki mitokondriyal verilerin analizi, mtDNA soylarının çoğunun LGM'den sonra, muhtemelen sığınak oluşturan mağaralarda hayatta kalan küçük popülasyonlardan kaynaklandığını göstermektedir. H ve V gibi Batı ve Orta Avrupa'ya yayılan mtDNA soylarının çoğunun Franco-Cantabrian sığınağından geldiği düşüncesine rağmen, bu haplogrupların LGM sonrası dönem avcı toplayıcılarındaki yeri hakkında yeterli genetik veri yoktur (21). Benzer şekilde İtalya'dan yayılan U5b3 alt haplogrubunun da olası bir istisna olduğu düşünülmektedir (22).

Haplogrupların kesişim ve farklılıklarının kronolojik takibi ile bir tarihi dönemde yaşamış bir topluluğun haplogrup/ları belirli bir hata oranı ile tanımlanabilmektedir. Bu düşünce ile ortak haplogruplara

sahip çeşitli kültürleri ve toplulukları kapsayan haplogrup paketleri tanımlanmıştır (23). Örneğin Çanak-Çömlek Kültürü dönemi ("LBK, Linear Pottery Culture", MÖ 5500-4775) kalıntılarında tespit edilen N1a, T2, K, J, HV, V, W, X haplogrupları, mitokondriyal "Neolitik Paket" olarak ifade edilmiştir. Erken LBK Dönemi'nin neolitik çiftçilerinde N1a haplogrubunun izleri yüksek oranlarda görülmektedir (24). N1a haplogrubu, Macaristan ve Fransa topraklarında yaşamış diğer Neolitik bireylerde de tanımlanmıştır, ancak İber Yarımadası'nın Erken Neolitik gruplarında tespit edilmemiştir (25, 26, 27). Bu veriler ışığında Yakın Doğu'dan Avrupa'ya giden bağımsız bir Neolitik yol olabileceği söylenmiştir. Ayrıca bu durum Erken Neolitik insanlar ile bugünün Avrupalıları arasında genetik bir devamlılık olmadığını ortaya çıkarır ve bu da Neolitik Dönem sonrasındaki nüfus hareketlerini işaret eder (28).

Avrupa'ya giden göç rotalarından birinin üzerinde yer alan Bulgaristan'da Traklar ile ilişkilendirilen üç nekropolden çıkartılan 25 Bronz Çağı bireyine ait mitokondriyal genomlar ile yapılan analizlerde; maternal gen havuzunun Batı Avrasya haplogruplarına benzer olduğu saptanmıştır. Tarihte farklı dönemlerde de bir kesişim noktası olan bu bölgenin genetik mirasının günümüz Bulgaristan, Balkanlar ve Avrupa gen havuzuna evrildiği sürecin çıkarılacak yeni materyallerle aydınlatılabileceği düşünülmektedir (29).

Akdeniz diğer Avrupa denizlerine kıyasla sahip olduğu düşük besin içeriği, yüksek tuzluluğu ve coğrafi olarak izole kültürleri nedeniyle, toplulukların hayatta kalabilmesini aralarındaki etkileşimlerin devamlılığına bağlı kılmıştır. Fenikeliler ve Eski Yunan kolonileri döneminden itibaren gelişen denizcilik faaliyetleri kültürlerin ve nüfusların genetik havuzunun şekillenmesine katkı sağlamış; Akdeniz üzerinden gerçekleşen çok sayıda göç olayı üç kıta (Avrupa, Afrika ve Asya) arasında köprü olma rolü nedeniyle insan yayılımında her zaman önemli bir rol oynamıştır. Akdeniz'in kuzey ve güneyinde yaşamış gruplar karşılaştırılırken yapılan genetik mesafe ölçümleri ile bu coğrafi ayırım belirgin şekilde görülmekte, avcı-toplayıcı veya antik/modern gibi ayrımlar yapılabilmektedir (30).

Bu nedenlerle Anadolu, Akdeniz'e kıyısı bulunan önemli bir yaşam merkezi olup, göç yolu ve genetik bilgi kaynağıdır. Bugün Batman sınırları içerisinde yer alan, tarihte birçok nüfus değişikliği yaşanmış Çemialo Sırtı'ndan çıkarılan 16 Erken Demir Çağı bireyi ile Batı Avrasya'ya ait 14 antik ve 13 modern kentten 467 bireyin mtDNA veri setlerinin (HVRI-II) kıyaslanmasıyla;

- Çemialo Sırtı örneklerinin mtDNA haplotip bileşiminin bölgede yaşamış kendinden önceki ve sonraki popülasyonlara benzediği (H, HV, M, N, R ve U2 makro haplogrupları için),

- Bugün Batı Avrasya'da en sık rastlanan makrohaplogruplardan olan H haplogrubunun çalışma veri setinin %40'tan fazlasına denk geldiği (n=5) ve en yaygın haplogrup olduğu,

- Bölgeye 11. yy Selçuklu akınları sonrası Orta Asya'dan geldiği düşünülen M makrohaplogrubunun, Demir Çağı'na tarihlenen bireyde (n=1; M1a1) tespit edilmesinin bu iddia ile çeliştiği,

- Avrupa Paleolitik ve Mezolitik popülasyonlarını yansıtan U2 haplogrublu bireyde rastlandığı (n=1) görülmüştür.

Bu bulgular ile bölgenin yalnızca kültürel açıdan değil annesel soylar açısından da çeşitliliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Ek olarak saptanan HV, H8, N1a-1a1a1, R2 ve R6 (Neolitik çiftçi popülasyonu) haplogrupları, bölgenin geçmişte Neolitik Kuzey Suriye ve Kuzeybatı Anadolu popülasyonları ile, modern popülasyonlardan ise Kıbrıs, Ürdün, Azerbaycan, Güneydoğu Anadolu ve Suriye ile benzer haplogrup örüntüsüne sahip olduğu gözlenmiştir (31).

Çatalhöyük'te birbirine bitişik planlı, içinde ölümlerin gömülü olduğu evlerin birinden (Bina 96) elde edilen 10 bireyden, özellikle kadınlar ve çocukların farklı mitokondriyal haplotiplere sahip olması, tipik bir Çatalhöyük evinin biyolojik akrabalarla 3-4 nesil boyunca kullanıldığı bilgisi ile birleştiğinde bu çeşitliliğin patrilokalite ile açıklanabileceği düşünülmüştür (32).

Güneybatı Anadolu'da yer alan, Geç Neolitik dönemden Roma dönemine kadar buluntulara rastlanılan **Çine-Tepecik** kazı alanında erken Tunç Çağı'na tarihlenmiş üç bireye ait mtDNA analizlerinde J1d,

H2a2a1 ve R haplogrupları saptanarak heterojen bir annesel soyun olduğu gözlenmiştir. Neolitik dönem Anadolu gen havuzu ile de karşılaştırıldığında Kalkolitik dönem ve Tunç Çağı'ndan itibaren değişimlerin başladığı görülmüştür (33).

Edremit Körfezi'nde kerestecilik ve gemi yapımı ile ünlenmiş **Antandros** antik kenti, Eski Yunan ve Roma dönemlerinde parlak zamanlarını yaşamış günümüzde de hala yerleşimin görüldüğü bir merkezdir. Buradaki kazılardan çıkarılmış 6 bireye ait mtDNA çalışmaları sonucunda 2 bireyde H2a2a, 1 bireyde H2a2a1, 1 bireyde H1n (T146C) ve 1 bireyde U5a haplogrupları saptanmıştır. Bu bulgular, ticaret yapılan büyük şehirlerdeki karışık popülasyon ile uyumlu olmakla birlikte; U5a haplogrubunun görülmesi, daha eski dönemlerde de yerleşime tabi olduğunu düşündürmüştür (34).

Sagalassos antik kenti kazılarında elde edilen, Roma ve Orta Bizans dönemlerine tarihlenen 24 bireye ait mtDNA ve yakınındaki Ağlasun yerleşiminden modern mtDNA örnekleri ile yapılan FST genetik mesafe, PCA, paylaşılan haplotipler düzeyi çoklu analizlerin sonuçları karşılaştırıldığında; bölgedeki mtDNA haplogrup frekanslarının Doğu Avrasya kökenli makrohaplogrup M hariç homojen kaldığı ve anlamlı bir farka sahip olmadığı gözlenmiştir. Roma dönemi Sagalassos'unun maternal genetik bileşimi, Orta Bizans örneğinde gözlemlendiği gibi tipik bir Batı Avrasya havuzudur. Tarihi bilgiler ışığında M haplogrubu, günümüzden MS 11. yüzyıldaki Anadolu'nun Selçuklularca fethine kadar geniş bir tarihi aralıkta tanımlanabilir. Bu veriler bize küçük bir Anadolu antik yerleşim bölgesi olan Sagalassos ve çevresinde yaşayan insanları etkileyen demografik değişiklikleri daha iyi açıklamak için tarihi bulgu ve belgelerin yanında biyolojik materyallerin de ayrı bir öneme sahip olduğunu göstermektedir (35).

Bir topluluğun genetik devamlılığını incelerken, tarihi kayıtlarda yerini almış çeşitli ölçeklerdeki afetler ve güçlükler karşısında hayatta kalma modelleri de oluşturulabilmektedir. Kökenleri üzerine soruların hala kafa kurcaladığı ve sıklıkla Anadolu kökenli oldukları söylenen topluluklardan **Etrüskler**'e ait iki nekropolde bulunan 14 birey, Orta Çağ'a tarihlenen

Etrüsk bireyleri ve 4.910 günümüz Akdeniz havzası bireyelerine ait mtDNA HVR bölgeleri incelenmiş; diğer Etrüsk genetik devamlılık çalışmalarından daha büyük bir örneklem oluşturulmuştur. Uygulanan farklı göç analizleri modern Toskanalar ve Herodot'un Etrüsklerin anavatanı olarak kabul ettiği Batı Anadolu sakinleri arasında bir soy bağlantısı olabileceğini gösterse de; bin yıl boyunca gerçekçi olmayan karşılıklı bir tam izolasyon varsayımı altında bile, Toskana ve Anadolu gen havuzlarının muhtemel ayrılmasının Etrüsk kültürünün başlamasından çok önce, en azından Neolitik zamanlarda gerçekleşmiş olacağı; dolayısıyla topluluklar arası izolasyonun olmadığı, göç durumunda ise toplulukların daha geç bir tarihte birbirlerinden ayrılmış olabileceği düşünülmüştür. Bazı izole örneklerde Etrüsklerin genetik mirası sürse de günümüz Toskanalıların maternal soy olarak Etrüsklerden gelmediği tespit edilmiştir. Orta Çağ'a tarihlenen bazı örnekler için bir genetik ilişki söz konusuysen 5. yy içerisinde göç nedenli değişimlerin olduğu görülmüştür (36).

Tarihi Gizemleri Çözmek

Popülasyon çalışmalarının dışında mtDNA ve maternal soy takibi çalışmaları sadece bilimsel araştırmalarda değil tarihi kişilikleri daha iyi tanımak ve tarihsel olayları çözümlenmek amacıyla da kullanılmaktadır. Örneğin; Fransız İhtilali sırasında tahtta olan XVI. Louis ve Marie-Antoinette'in oğlu XVII. Louis, tarihi kayıtlara göre 8 Haziran 1795'te tüberkülozdan ölmüştür. Yapılan otopsisinde çıkartılan kalbi Paris'te Basilique Saint-Denis'teki bir mezarda tutulmuştur. Ölümü sonrası öne sürülen iddialardan/teorilerden biri, kendisinin Fransızdan kaçtığı ve yerine bir başkasının öldüğü yönündedir. Daha sonra XVI. Louis'in oğlu olduğu iddiası ile ortaya çıkan kişilerden biri de 1845 yılında Hollanda'da ölen Carl Wilhelm Naundorff'tur. XVII. Louis'e ait kalpten, XVII. Louis'in anne soyundan yaşayan iki akrabasından (Romanya Kraliçesi Anne ve kardeşi Andre de Bourbon-Parme), Naundorff'un kemik örneklerinden, yine XVII. Louis'in iki teyzesi (Johanna-Gabriela ve Maria-Josepha) ve annesi Marie-Antoinette'e ait saç örneklerinden elde edilen DNA bilgileri ile mtDNA D-loop analizi gerçekleştirilmiştir. Kalpten elde

edilen ve XVII. Louis'in anne soylu akrabasına ait mtDNA D-loop dizisi aynı bulunmuştur. Bu mtDNA çalışmaları, bizlere kalbin XVII. Louis'e ait olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (37). Sadece bu sonuçlara dayanarak, XVI. Louis ve Marie-Antoinette'in oğluna ait olduğunu kanıtlamak elbette imkansızdır. Güvenilir tarihsel bilgiler ile bireylere ait nDNA belirteçlerinin de karşılaştırılması bu bilgi boşluğunu doldurabilir.

1991 yılında Ekaterinburg'da (Rusya) elde edilen insan kalıntılarının son Rus Çarı II. Nikolay'a ve ailesine ait olabileceği şüpheleri sonrasında, çıkartılan iskeletlerin kimliklerinin tespiti amacıyla; Çariçe Alexandra'nın anne tarafından büyük yeğeni olan Edinburgh Dükü Prens Philip ile yapılan karşılaştırma sonucu çocukların ve anneleri olduğu düşünülen bireyin mtDNA dizileri aynı çıkmıştır. Çar II. Nikolay olduğu düşünülen kişiden elde edilen mtDNA dizisi, Çar'ın anneannesinin soyundan kesintisiz şekilde gelen iki akrabası ile karşılaştırıldığında ise bu iki akrabada, 16.169 pozisyonundaki tek bir nükleotit hariç aynı dizi bulunmuştur. Bu bulgularla birlikte de neredeyse bir yüzyıldır süregelen Prenses Anastasia'nın katliamdan kaçarak hayatta kaldığı iddiası da tamamen yalanlanmıştır (38). Çalışmanın yapıldığı tarihte uygulanan tekniklerin eksikliklerini vurgulayan çeşitli itirazlar bulunmakta, bu durumun çözümünün de modern teknikler ile genişletilmiş akraba çalışmalarında olduğu söylenmektedir (39-41).

SONUÇ

Antik DNA ile yapılan arkeogenetik ve antropogenetik çalışmalar içerisinde mtDNA haplogrup analizleri büyük bir orana sahiptir. Bunun yanında uniparental kalıtılan mtDNA ile yapılan çalışmalar nDNA ile yapılanlara göre daha kısıtlı bilgi vermektedir. Örneğin bir bireye ait mtDNA'da yeni bir mutasyonun oluşmadığını düşünürsek, birey ve kardeşleri hatta annesel soydaki akrabaları da aynı sonucu verecektir. nDNA'dan elde edilen veriler ise monozigotik ikizler arasındaki genomik farklılıkları dahi gösterebilmektedir. Bugün izolasyon zorluklarına rağmen teknolojik gelişmeler ışığında antik DNA ile yapılan tüm genom dizileme çalışmaları literatürde yerini bul-

muştur. mtDNA verilerinin nükleer genom verileri ile birleştirilmesi bu alandaki çalışmalarını güçlendirmektedir.

Tarihi ve arkeolojik açıdan gerçek bir hazine olan ve her ilde farklı medeniyetlere ait kalıntıların bulunduğu ülkemizde antik DNA çalışmalarının son yıllardaki artışı önemli bir gelişmedir. İnsanlık tarihinde ana göç yollarından biri olan ve köprü niteliği taşıyan Avrasya, tüm gizemlerini oturduğumuz, yürüdüğümüz, yaşadığımız bu toprakların altında saklamaktadır. Yapılacak genetik çalışmalarla elde edilecek antik ve modern insana ait tüm genomik veriler bizlere farklı toplumların nasıl iç içe olduğunu daha açık bir şekilde ortaya koyacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Veri Toplama- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Veri Analizi/Yorumlama- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Yazı Taslağı- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Son Onay ve Sorumluluk- C.V.Ş., E.G.B., B.V.

Author Contributions: Conception/Design of Study- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Data Acquisition- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Data Analysis/Interpretation- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Drafting Manuscript- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Critical Revision of Manuscript- C.V.Ş., E.G.B., B.V.; Final Approval and Accountability- C.V.Ş., E.G.B., B.V.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Andersson SG, Karlberg O, Canbäck B, Kurland CG. On the origin of mitochondria: a genomics perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358(1429):165-79.
2. Gabaldón T, Huynen MA. From endosymbiont to host-controlled organelle: the hijacking of mitochondrial protein synthesis and metabolism. *PLoS Comput Biol* 2007;3(11):e219.
3. Sagan L. On the origin of mitosing cells. *J Theoret. Biol* 1967;14: 225-74.
4. Cohen T, Levin L, Mishmar D. Ancient Out-of-Africa Mitochondrial DNA Variants Associate with Distinct Mitochondrial Gene Expression Patterns. *PLoS Genet* 2016;12:e1006407.
5. Calvo SE, Clauser KR, Mootha VK. MitoCarta2.0: an updated inventory of mammalian mitochondrial proteins. *Nucleic Acids Res* 2016;44(D1):D 1251-7.
6. McCormick EM, Muraresku CC, Falk MJ. Mitochondrial Genomics: A complex field now coming of age. *Curr Genet Med Rep* 2018;6(2):52-61.
7. St John JC, Lloyd REI, Bowles EJ, Thomas EC, El Shourbagy S. The consequences of nuclear transfer for mammalian foetal development and offspring survival. A mitochondrial DNA perspective. *Reproduction* 2004;127(6):631-41.
8. Scally A. The mutation rate in human evolution and demographic inference. *Curr Opin Genet Dev* 2016;41:36-43.
9. Deschamps M, Laval G, Fagny M, Itan Y, Abel L, Casanova JL, Patin E, Quintana-Murci L. Genomic Signatures of Selective Pressures and Introgression from Archaic Hominins at Human Innate Immunity Genes. *Am J Hum Genet* 2016;7;98(1):5-21.
10. Al-Khatib I, Shutt TE. Advances Towards Therapeutic Approaches for mtDNA Disease. In: Urbani A, Babu M, editors. *Mitochondria in Health and in Sickness*. Springer Singapore; 2019. p.217-224.
11. Luo S, Valencia CA, Zhang J, Lee N-C, Slone J, Gui B, et al. Biparental Inheritance of Mitochondrial DNA in Humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:13039-44.
12. Behar DM, van Oven M, Rosset S, Metspalu M, Loogväli EL, Silva NM, Kivisild T, Torroni A, Villems R. A "Copernican" reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root. *Am J Hum Genet* 2012;6;90(4):675-84.

13. Haplogroup 2020. <https://isogg.org/wiki/Haplogroup>. Erişim tarihi:16.12.2020.
14. Forster P. Ice Ages and the mitochondrial DNA chronology of human dispersals: a review. *Phil Trans R Soc Lond B* 2004;359(1442):255-64.
15. Hublin JJ, Ben-Ncer A, Bailey SE, Freidline SE, Neubauer S, Skinner MM et al. New fossils from Jebel Irhoud, Morocco and the pan-African origin of *Homo sapiens*. *Nature* 2017;7:546(7657):289-92.
16. Schlebusch CM, Malmström H, Günther T, Sjödin P, Coutinho A, Edlund H et al. Southern African ancient genomes estimate modern human divergence to 350,000 to 260,000 years ago. *Science* 2017;3:358(6363):652-5.
17. Benazzi S, Douka K, Fornai C, Bauer CC, Kullmer O, Svoboda J et al. Early dispersal of modern humans in Europe and implications for Neanderthal behaviour. *Nature* 2011;479(7374):525-8.
18. Hublin JJ. Palaeoanthropology: African origins. *Nature* 2011;476:395-5.
19. Tallavaara M, Luoto M, Korhonen N, Järvinen H, Seppä H. Human population dynamics in Europe over the Last Glacial Maximum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(27):8232-7.
20. Posth C, Renaud G, Mittnik A, Drucker DG, Rougier H, Cupillard C et al. Pleistocene Mitochondrial Genomes Suggest a Single Major Dispersal of Non-Africans and a Late Glacial Population Turnover in Europe. *Curr Biol* 2016;21:26(6):827-33.
21. De Angelis F, Scorrano G, Martínez-Labarga C, Scano G, Macchiardi F, Rickards O. Mitochondrial variability in the Mediterranean area: a complex stage for human migrations. *Ann Hum Biol* 2018;45(1):5-19.
22. Pala M, Achilli A, Olivieri A, Hooshiar Kashani B, Perego UA, Sanna D et al. Mitochondrial haplogroup U5b3: a distant echo of the epipaleolithic in Italy and the legacy of the early Sardinians. *Am J Hum Genet* 2009;84(6):814-21.
23. Pipek OA, Medgyes-Horváth A, Dobos L, Stéger J, Szalai-Gindl J, Visontai D et al. Worldwide human mitochondrial haplogroup distribution from urban sewage. *Scientific Reports* 2019;9:11624.
24. Haak W, Balanovsky O, Sanchez JJ, Koshel S, Zaporozhchenko V, Adler CJ, et al. Members of the Genographic Consortium. Ancient DNA from European early neolithic farmers reveals their near eastern affinities. *PLoS Biol* 2010;9:8(11):e1000536.
25. Haak W, Forster P, Bramanti B, Matsumura S, Brandt G, Tänzer M et al. Ancient DNA from the first European farmers in 7500-year-old Neolithic sites. *Science* 2005;310(5750):1016-8.
26. Deguilloux MF, Pemonge MH, Dubut V, Hughes S, Hänni C, Chollet L, et al. Human ancient and extant mtDNA from the Gambier Islands (French polynesia): evidence for an early Melanesian maternal contribution and new perspectives into the settlement of easternmost Polynesia. *Am J Phys Anthropol* 2011;144(2):248-57.
27. Hervella M, Izagirre N, Alonso S, Fregel R, Alonso A, Cabrera VM, et al. Ancient DNA from hunter-gatherer and farmer groups from Northern Spain supports a random dispersion model for the Neolithic expansion into Europe. *PLoS One* 2012;7(4):e34417.
28. Brandt G, Haak W, Adler CJ, Roth C, Szécsényi-Nagy A, Karimnia S, et al; Genographic Consortium. Ancient DNA reveals key stages in the formation of central European mitochondrial genetic diversity. *Science* 2013;342(6155):257-61.
29. Modi A, Nesheva D, Sarno S, Vai S, Karachanak-Yankova S, Luiselli D et al. Ancient human mitochondrial genomes from Bronze Age Bulgaria: new insights into the genetic history of Thracians. *Sci Rep* 2019;9:5412.
30. R Development Core Team R: A Language and Environment for Statistical Computing. <http://www.R-project.org>. 2010. Vienna, Austria: Foundation for Statistical Computing.
31. Yaka R, Birand A, Yılmaz Y, Caner C, Acan SC, Gündüzalp S et al. Archaeogenetics of Late Iron Age Çemialo Sırtı, Batman: Investigating maternal genetic continuity in north Mesopotamia since the Neolithic. *Am J Phys Anthropol* 2018;166(1):196-207.
32. Chyleński M, Ehler E, Somel M, Yaka R, Krzewińska M, Dabert M et al. Ancient Mitochondrial Genomes Reveal the Absence of Maternal Kinship in the Burials of Çatalhöyük People and Their Genetic Affinities. *Genes (Basel)* 2019;11(3):207.

33. Yorulmaz S. Çine-Tepecik insan iskelet kalıntılarının arkeogenomik analizi. Hacettepe Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. 2019. Yöktez No: 577649.
34. Balcı B. Balıkesir/Antandros antik kenti kazısında bulunan insan iskeletlerinin moleküler analizleri. İstanbul Üniversitesi. Yüksek Lisans tezi. 2019. Yöktez No: 562031.
35. Ottoni C, Rasteiro R, Willet R, Claeys J, Talloen P, Van de Vijver K et al. Comparing maternal genetic variation across two millennia reveals the demographic history of an ancient human population in southwest Turkey. *R Soc Open Sci* 2016;3(2):150250.
36. Ghirotto S, Tassi F, Fumagalli E, Colonna V, Sandionigi A, Lari M et al. Origins and Evolution of the Etruscans' mtDNA. *PLoS ONE* 2013;8:e55519.
37. Jehaes E, Pfeiffer H, Toprak K, Decorte R, Brinkmann B, Cassiman JJ. Mitochondrial DNA analysis of the putative heart of Louis XVII, son of Louis XVI and Marie-Antoinette. *Eur J Hum Genet* 2001;9(3):185-90.
38. Stone R. DNA forensics. Buried, recovered, lost again? The Romanovs may never rest. *Science* 2004;303(5659):753.
39. Hofreiter M, Loreille O, Ferriola D, Parsons TJ. Ongoing Controversy over Romanov Remains. *Science* 2004;306(5695):407-10.
40. Coble MD, Loreille OM, Wadhams MJ, Edson SM, Maynard K et al. Mystery Solved: The Identification of the Two Missing Romanov Children Using DNA Analysis. *PLoS ONE* 2009;4(3):e4838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004838>.
41. Knight A, Zhivotovsky LA, Kass DH, Litwin DE, Green LD, White PS et al. Molecular, forensic and haplotypic inconsistencies regarding the identity of the Ekaterinburg remains. *Annals of Human Biology* 2004;31(2):129-38.