



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



## YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BALIKESİR/ANTANDROS ANTİK KENTİ KAZISINDA BULUNAN  
İNSAN İSKELETLERİNİN MOLEKÜLER ANALİZLERİ**

**Bercesto BALCI**

**Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı**

**Moleküler Biyoloji ve Genetik Programı**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Ercan ARICAN**

**Haziran, 2019**

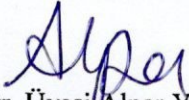
**İSTANBUL**

Bu çalışma, 18.06.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Moleküler Biyoloji ve Genetik Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

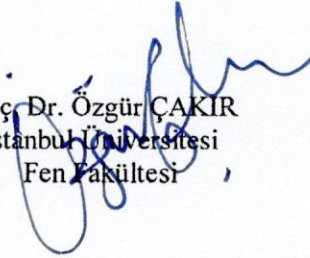
**Tez Jürisi**



Prof. Dr. Ercan ARICAN(Danışman)  
İstanbul Üniversitesi  
Fen Fakültesi



Dr. Öğr. Üyesi Alper YILMAZ  
Yıldız Teknik Üniversitesi  
Kimya-Metalurji Fakültesi



Doç. Dr. Özgür ÇAKIR  
İstanbul Üniversitesi  
Fen Fakültesi



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi’nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 23900 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

## ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının gerçekleşmesinde; fikirleriyle bana yol gösteren, kıymetli zamanını ayıran, takıldığım noktalarda beni yönlendiren danışmanım **Prof. Dr. Ercan ARICAN**'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada kullanılan örneklerin toplandığı Antandros Antik Kenti Kazı Başkanı **Prof. Dr. Gürcan POLAT** olmak üzere **tüm Antandros ailesine** katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışmasının biyoinformatik analiz aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan **Dr. Öğr. Üyesi Alper YILMAZ**'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tezin her aşamasında yanımda olan arkadaşım **Dilan BAL**'a, değerli arkadaşlarım **Olca ŞAHİN**, **Nagihan TOMBUL**, **Dehan ÇÖMEZ**, **Batuhan KAZANKAYA** ve **Ezgi BAĞIRSAKÇI** ile arkeolojik konularda kazı esnasında ve sonrasında yardımlarını esirgemeyen **Ecem BAYSU**'ya çok teşekkür ederim.

Bu süreçte evini bana açan **Cemile** ve **Cemal KILIÇ**'a; **Fatma**, **Esinnaz**, **Eylül** ve **Mehmet İŞTEN**'e, **Egemen ÖZKAN**'a her şey için çok teşekkür ederim.

Hayattaki en büyük şansım olan, bu süreçte sabrını, sevgisini ve desteğini benden eksik etmeyen canım ailem **Elif**, **Ezel Bahar** ve **Bayram BALCI** ile çok sevgili arkadaşım **Tuna ŞAHİN**'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2019

Bercesto BALCI

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ .....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY.....	xii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL KISIMLAR .....</b>	<b>4</b>
<b>3. MALZEME VE YÖNTEM.....</b>	<b>25</b>
3.1. İSKELETLERDEN DIŞ ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI.....	25
3.2. DIŞ ÖRNEKLERİNİN YÜZEY STERİLİZASYONU.....	26
3.3. STERİL DIŞ ÖRNEKLERİNDEN DNA İZOLASYONU.....	26
3.4. MİTOKONDRIYAL DNA D-LOOP BÖLGESİNİN HV1, HV2 VE HV3 BÖLGELERİNİN POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PCR) İLE ÇOĞALTILMASI.....	27
3.5. D-LOOP BÖLGESİNE AİT ÇOĞALTILAN AMPLİKONLARIN DİZİLENMESİ VE BİYOİNFORMATİK ANALİZLERİ.....	31
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>32</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>42</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>47</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>54</b>
EK 1. 340 No’lu Bireyin Dizi Sonucu .....	54
EK 2. 476 No’lu Bireyin Dizi Sonucu .....	54
EK 3. 481 No’lu Bireyin Dizi Sonucu .....	54
EK 4. 487 No’lu Bireyin Dizi Sonucu .....	55
EK 5. 493 No’lu Bireyin Dizi Sonucu .....	55
EK 6. 498 No’lu Bireyin Dizi Sonucu .....	56
EK 7. Kontrol 1’in Dizi Sonucu .....	56
EK 8. Kontrol 2’nin Dizi Sonucu .....	56

**ÖZGEÇMİŞ.....58**



## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: Antandros Antik Kenti'nin Konumu. ....	4
Şekil 2.2: Nekopolün Konumu. ....	5
Şekil 2.3: 213 No'lu mezar, sunakla çevrili mezara örnektir. ....	7
Şekil 2.4: 384, 388 ve 389 No'lu mezar basit toprak gömü mezara; 385 No'lu mezar amphora mezara; 387 No'lu mezar pithos mezara örnektir <sup>2</sup> . ....	7
Şekil 2.5: 417 No'lu mezar amphora mezara örnektir <sup>2</sup> . ....	8
Şekil 2.6: 347 No'lu mezar çatı kiremiti örneğidir <sup>2</sup> . ....	8
Şekil 2.7: 502 No'lu mezar lahit mezara örnektir <sup>2</sup> . ....	9
Şekil 2.8: 460 No'lu mezar pithos mezara örnektir <sup>2</sup> . ....	9
Şekil 2.9: 414 No'lu mezar urne mezara örnektir <sup>2</sup> . ....	10
Şekil 2.10: Antropolojinin alt dalları. ....	11
Şekil 2.11: Memeli dişinin histolojik yapısı (Hillson, 2005). ....	13
Şekil 2.12: DNA Onarım Mekanizmaları (Sameer ve diğ., 2014). ....	16
Şekil 2.13: aDNA'da görülen hasarlar (Akış, 2014) a) Zincir kırıklarının oluşması (A) depürinasyon (B) deoksiriboz-fosfat omurgasında kırılma (C) kısa parçacıkların oluşumu ve DNA kaybı b) Çapraz bağların oluşması c) Bazlarda hidrolitik ve oksidatif modifikasyonlar. ....	18
Şekil 2.14: İnsan mtDNA genomu, HV1 ve HV2 kontrol bölgeleri (Holland ve Parsons, 1999). ....	21
Şekil 2.15: İnsan mtDNA göç haritası. ....	23
Şekil 2.16: Basit mtDNA haplogrup ağacı. ....	23
Şekil 3.1: Hedef mtDNA 6 adet midi ampikonun uzunlukları ve mitokondriyal genom üzerindeki pozisyonları (Kim ve diğ., 2013). ....	29
Şekil 3.2: Hedef mtDNA 10 adet mini ampikonun uzunlukları ve mitokondriyal genom üzerindeki pozisyonları (Kim ve diğ., 2013). ....	29
Şekil 4.1: P11 ampikonu için PCR sonuçları. ....	33

<b>Şekil 4.2:</b> P13 amplikonu için PCR sonuçları.....	33
<b>Şekil 4.3:</b> P22 amplikonu için PCR sonuçları.....	33
<b>Şekil 4.4:</b> P12 amplikonu için PCR sonuçları.....	34
<b>Şekil 4.5:</b> P21 amplikonu için PCR sonuçları.....	34
<b>Şekil 4.6:</b> P31 amplikonu için PCR sonuçları.....	34
<b>Şekil 4.7:</b> M11 amplikonu için PCR sonuçları.....	35
<b>Şekil 4.8:</b> M12 amplikonu için PCR sonuçları.....	35
<b>Şekil 4.9:</b> M13 amplikonu için PCR sonuçları.....	35
<b>Şekil 4.10:</b> M14 amplikonu için PCR sonuçları.....	35
<b>Şekil 4.11:</b> M15 amplikonu için PCR sonuçları.....	36
<b>Şekil 4.12:</b> M21 amplikonu için PCR sonuçları.....	36
<b>Şekil 4.13:</b> M22 amplikonu için PCR sonuçları.....	37
<b>Şekil 4.14:</b> M23 amplikonu için PCR sonuçları.....	37
<b>Şekil 4.15:</b> M31 amplikonu için PCR sonuçları.....	37
<b>Şekil 4.16:</b> M32 amplikonu için PCR sonuçları.....	38
<b>Şekil 4.17:</b> Antik örnekler için çizilen filogenetik ağaç-1.....	39
<b>Şekil 4.18:</b> Antik örnekler için çizilen filogenetik ağaç-2.....	40
<b>Şekil 4.19:</b> Kontrol grubu örneklerini de içeren filogenetik ağaç.....	41



## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 3.1:</b> Çalışmada kullanılan örneklere verilen isimler ve toplandııkları mezarlar.....	27
<b>Tablo 3.2:</b> PCR için kullanılan primer. ....	28
<b>Tablo 3.3:</b> PCR Reaksiyonunda Kullanılan Bileşenler. ....	30
<b>Tablo 3.4:</b> Kullanılan PCR Programı. ....	30
<b>Tablo 4.1:</b> Spektrofotometrik ölçüm sonucu çalışma için seçilen örneklerin ve kontrol amaçlı örneklerin aDNA miktar ve saflık tayini. ....	32
<b>Tablo 4.2:</b> Haplogrup ve tanımlayıcı markerlar.....	38

## SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
%	: Yüzde
°C	: Santigrat Derece

<b>Kisaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
<b>aDNA</b>	: Antik Deoksiribonükleik Asit
<b>bp</b>	: Baz Çifti
<b>dH<sub>2</sub>O</b>	: Distile Su
<b>dk.</b>	: Dakika
<b>D-Loop</b>	: Displacement Loop
<b>dNTP</b>	: Deoksiribonükleozid trifosfat
<b>dsDNA</b>	: Çift Sarmallı DNA
<b>EtOH</b>	: Etanol
<b>HV(R)</b>	: Yüksek Varyasyonlu Bölge
<b>kb</b>	: Kilo Baz
<b>LGM</b>	: Son Buzul Çağı
<b>m</b>	: Metre
<b>M.Ö.</b>	: Milattan Önce
<b>mM</b>	: Milimolar
<b>mtDNA</b>	: Mitokondriyan DNA
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>No</b>	: Numara
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>pH</b>	: Potansiyel Hidrojen
<b>rRNA</b>	: Ribozomal Ribonükleik Asit
<b>sn.</b>	: Saniye
<b>tRNA</b>	: Taşıyıcı RNA
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>µl</b>	: Mikrolitre

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### BALIKESİR/ANTANDROS ANTİK KENTİ KAZISINDA BULUNAN İNSAN İSKELETLERİNİN MOLEKÜLER ANALİZLERİ

**Berceste BALCI**

**İstanbul Üniversitesi**

**Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı**

**Danışman : Prof. Dr. Ercan ARICAN**

Antik DNA araştırmaları son yıllardaki evrimsel biyoloji çalışmalarının temelini oluşturmaktadır. Türkiye’de yaşamış antik toplulukların kökenlerine dair yapılan tarihsel ve arkeolojik araştırmaları destekleyici nitelikteki antik DNA çalışmalarına olan ilgi özellikle son beş yıl içerisinde oldukça artmıştır.

Bu tez çalışmasında, Balıkesir/Antandros Antik Kenti nekropolünden çıkarılan altı farklı bireye ait dişten aDNA izolasyonu yapıldı. Mitokondriyal DNA’nın d-loop bölgesinin HV1, HV2 ve HV3 bölgeleri 32 primer çifti kullanılarak “Touchdown” PCR yöntemi ile çoğaltıldı. Çoğaltılan bölgeler Sanger yöntemi ile dizilendi ve altı bireyin haplogrupları biyoinformatik araçlar kullanılarak tespit edildi.

Bu alışma, Türkiye genelinde devam eden antik DNA çalışmalarına katkı sağlayacaktır. Disiplinler arası bir çalışma olması sayesinde bölgede devam eden arkeolojik araştırmaları moleküler verilerle destekleyecek ve bu alanda yapılacak yeni çalışmalara zemin oluşturacaktır.

Haziran 2019, 70 sayfa.

**Anahtar kelimeler:** antik DNA, mitokondriyal DNA, haplogrup

## **SUMMARY**

### **M.Sc. THESIS**

#### **MOLECULAR ANALYSES of HUMAN SKELETONS FOUND in BALIKESİR/ANTANDROS ANCIENT CITY EXCAVATION**

**Bercestte BALCI**

**İstanbul University**

**Institute of Graduate Studies in Sciences**

**Department of Molecular Biology and Genetics**

**Supervisor : Prof. Dr. Ercan ARICAN**

Recently, studies focused on ancient DNA (aDNA) has become crucial in the field of evolutionary biology. Particularly, the interest in aDNA studies that shed light on the history of the ancient human population in Turkey has been drastically increased in the last five years.

In this study, tooth samples were taken from the necropolis of Balıkesir/Antandros ancient city and aDNA isolation was performed for 6 different ancient humans. Touchdown PCR was performed for hypervariable regions, HV1, HV2 and HV3 of mitochondrial DNA using 32 primer pairs and Sanger sequencing was performed. The haplogroups were identified by using bioinformatic tools.

The findings of this study will contribute to the ongoing aDNA research in Turkey and were compared with haplogroups of two modern-day individuals. Moreover, due to its multidisciplinary aspect, the findings will also support the long-standing archaeological research in the area by providing molecular data and will be a great starting point for further studies.

June 2019, 70 pages.

**Keywords:** ancient DNA, mitochondrial DNA, haplogroup

## 1. GİRİŞ

Antandros Antik Kenti, Balıkesir'in bir sahil beldesi olan Altınoluk'taki antik Troas bölgesinde yer alır. Bölgedeki arkeolojik kazılar Ege Üniversitesi, Arkeoloji Bölümü'nden Prof. Dr. Gürçan Polat'ın başkanlığında yapılmaktadır. Antandros Antik Kenti kazıları 2001 yılından beri Yamaç Ev, Kent Suru, Roma Evi ve nekropol olmak üzere dört sektörde devam etmektedir. Tez kapsamında kullanılan örneklerin toplandığı nekropol, Altınoluk'un girişinde deniz kenarında ve denize dik olarak konumlanmıştır. Nekropol bir tepenin yamacına konumlandığından dolayı zaman içinde meydana gelen erozyonlar ile eski mezarların üzeri doğal sebeplerden sürekli toprakla kapandığı için yeni mezarların eski mezarların üst tabakalarına gömülmesine elverişli hale gelmiş ve 700 yıl kadar kesintisiz süreyle mezarlık olarak kullanılmıştır (Polat, 2002).

Geçtiğimiz yüzyılın son on yılında moleküler genetikteki hızlı gelişmeler, insan popülasyon genetiği hakkındaki yayınların sayısında gerçek bir patlama meydana getirmiştir. Nükleer DNA'nın genetik yapısı ve dünyanın dört bir yanından gelen farklı etnik grupların mtDNA'sı hakkında daha fazla bilgi biriktikçe; popülasyon genetikçileri, bu bilgi birikimini tarih öncesi demografik olayları ortaya çıkarmak ve tarihi kaynaklardan gelen verileri doğrulamak için kullandılar. Bunu yaparken, tarih öncesi bilginin geçmiş tedarikçileri olan arkeologlar, dilbilimcileri ve paleoantropologlar ile birlikte çalıştılar. Bu alanlardaki bazı araştırmacılar genetikçilerin katkılarını memnuniyetle karşılarken, diğerleri yeni yaklaşımlara ve paradigmalara karşı beklenen direnci gösterdiler. Arkeolojide genetik biliminin de kullanılması gerektiğinin en hevesli savunucusu Colin Renfrew'dur. Alanın, moleküler genetiğin tekniklerini kullanarak geçmişin incelemesi olarak tanımladığı yeni bir isim olan "arkeogenetik" adını vermesi için yeterince gelişmiş olduğunu düşünmüştür (Sokal, 2001).

Moleküler genetikten yararlanarak; eski insan popülasyonlarının tarihinin ve dolayısıyla tarih öncesi arkeolojinin önemli sorunlarının aydınlatılması için "arkeogenetik" isimli yeni bir disiplin oluşturulması oldukça verimli bir girişimdir (Renfrew, 2001). Arkeogenetik; evrimsel çalışmalara, göç yollarının belirlenmesine, soy ve akrabalık ilişkilerin araştırılmasına, cinsiyet tayini yapılmasına, hastalıkların ve kökenlerinin belirlenmesine, antik toplumların sosyo-kültürel yapılarına, beslenme alışkanlıklarına, nesli tükenmiş eski türler ile modern insan

arasındaki filogenetik ilişkileri belirlemeye fayda sağlayan multidisipliner bir alandır (Renfrew, 2003; Stone, 2008).

Arkeogenetik alanındaki en önemli çalışmalar, arkeoloji ve genetiği tek bir disiplin altında birleştiren Luca Cavalli-Sforza ve ark. (1994) tarafından gerçekleştirilmiştir. Klasik genetik markerlarla çalışan; Cavalli-Sforza ve ark. arkeoloji bölümleri ile ortaklık kurarak, Avrupa'da yaşayan insanların yerleşmeleri ve kökeni üzerine çalışmalar gerçekleştirmiştir.

1900'lü yılların başlarında başlayan genetik çalışmalar, 1953'te Rosalind Franklin'in çektiği X ışını fotoğrafının James Watson ve Francis Crick (1953) tarafından yorumlanıp DNA'nın çift sarmallı yapısının modellenmesi ve 1985'te Kary B. Mullis tarafından bulunan PCR yöntemi (US California Patent No. 4,683,202, 1987) genetik biliminin ve antik DNA çalışmalarının gelişmesi açısından önemli dönüm noktaları olmuştur.

İlk antik DNA çalışması Higuchi ve arkadaşları (1984) tarafından yapılmıştır. Nesli tükenmiş bir zebra türüne ait iskeletlerden bu antik türün DNA'sını izole etmişlerdir. Daha sonra Pääbo (1985) tarafından 2400 yıllık Mısırlı bir mumyanın DNA'sı bakteriye klonlanmış, ancak antik DNA parçasının kalitesiz ve az miktarda olması sebebiyle bakteriden geri izole edilememiştir. PCR'in bulunması ile sayısız miktarda aDNA kopyasının çoğaltılması sağlanmıştır (Hagelberg, Hofreiter, & Keyser, 2015). aDNA çalışmaları; adli tıp, taksonomi, soyu tükenmiş türlerin tespiti, göç yollarının araştırılması, evcilleştirmenin kökenlerinin incelenmesi, salgın dönemlerindeki patojenlerin genomlarının incelenmesi vb. ile ilgili çalışmalara katkı sunmaktadır (Pääbo, 2004).

Restriksiyon enzimlerinin de keşfiyle hız kazanan aDNA çalışmalarında genomun küçük olması, kopya sayısının az olması, maternal kalıtım göstermesi, rekombinasyona uğramaması, oluşan çeşitliliğin sadece biriken mutasyonlar ile sağlanması sebebiyle; haplogrup ve köken tayini çalışmalarında sıklıkla mitokondriyal DNA (mtDNA) tercih edilmiştir (Pakendorf ve Stoneking, 2005).

Bu tez çalışmasında, Balıkesir/Antandros Antik Kenti nekropolünden çıkarılan insan iskeletlerinden mitokondriyal genom d-loop bölgesinin HV1, HV2 ve HV3 bölgeleri dizilerek haplogrup tayini yapmak ve bölgedeki göç yollarının aydınlatılması amaçlanmaktadır. Bu çalışmadan elde edilecek veriler ile hali hazırda bölgede devam eden kazı

alışmalarının verileri birleştiğinde bölgenin antik tarihinin aydınlatılabileceği öngörülmektedir.



## 2. GENEL KISIMLAR

Antandros Antik Kenti, Balıkesir'in Edremit ilçesinin Altonoluk beldesinde yer alır. İda Dağının (Kaz Dağları) günümüzdeki adı Kaletaşı olan tepesinin zirvesi ile batı eteklerinde, denize dik olarak konumlanmıştır (Polat, 2002). Antik Troas Bölgesi'nde konumlanan kent, Mysia ve Aiolis antik bölgelerini Troas'a bağlayan oldukça stratejik bir noktada yer almaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Antandros Antik Kenti'nin Konumu<sup>1</sup>.

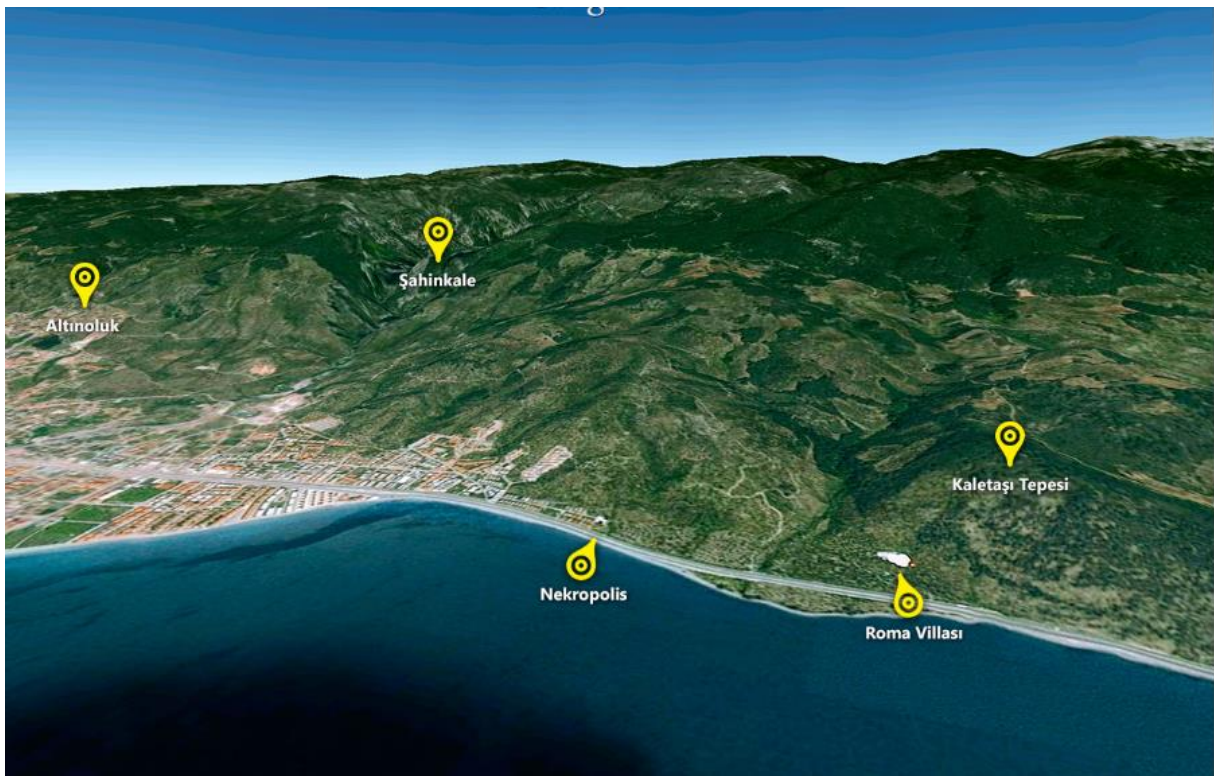
Kazı çalışmaları Ege Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Arkeoloji Bölümü Klasik Arkeoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Gürcan Polat'ın başkanlığında 2000 yılında yüzey

<sup>1</sup> Talbert 2000, 841-861, Harita 56.



araştırması ile başlamıştır. 2001 yılından beri Yamaç Ev, Kent Suru, Roma Villası ve Nekropol (nekropolis) olmak üzere dört sektörde yürütülen çalışmalar aralıksız olarak halen devam etmektedir (Polat, 2002; Polat ve Polat, 2003).

Antandros Antik Kenti'nin nekropolü, Roma Villası'nın yaklaşık olarak 600 m batısında ve Çanakkale asfaltının yaklaşık 30 m kuzeyinde yer alır (Şekil 2.2). 50 m genişliğinde tepeden denize doğru uzanan bir yamaçta, kıyı şeridinde yaklaşık 250 m boyunca uzanmaktadır (Polat, 2002).



Şekil 2.2: Nekropolün Konumu<sup>2</sup>.

Bursa Müzesi tarafından yapılan ilk kazılarda nekropolün M.Ö. 7. yüzyıldan M.Ö. 2. yüzyıla kadar yaklaşık olarak 500 yıl kadar kullanıldığı belirtilmiştir; ancak son dönemde devam eden kazılar ile birlikte nekropolün M.Ö. erken 7. yüzyıldan Helenistik Dönem'in sonlarına kadar, yani yaklaşık olarak 700 yıl gibi uzun bir süre kesintisiz olarak kullanıldığı anlaşılmıştır. Gömü alanının tepenin yamacına yakın konumda yer almasından ötürü, erozyon sayesinde yapılan

<sup>2</sup> <http://www.antandros.org>

gömüler kısa sürede toprak altında kalmış bu durum da eski gömülerin üzerlerine yeni gömülerin yapılmasını sağlamış ve bu sayede nekropol 700 yıl gibi uzun bir süre kullanılabilmiştir. Eski mezarların üst tabakalarına yeni mezarlar yapılırken alttaki mezarlara ait malzemelerin yeniden kullanılması ve erezyon gerçekleşmesi sebebiyle çoğu mezarda tahribat söz konusudur (Yağız, 2009).

Nekropolün en erken kullanımına ilişkin tarih belirleme çalışmalarında M. Ö. geç 8. yüzyıla ait dağılmış halde seramikler bulunmuş, ancak seramiklerin ait olduğu mezar ya da mezarlar henüz belirlenememiştir. M.Ö. geç 8. yüzyıldan Hellenistik Dönem'in sonlarına kadar kesintisiz kullanılmış olan nekropolün Roma Dönemi'yle birlikte (iki örnek dışında) kullanımı durmuştur (Polat ve Polat, 2007).

Nekropolün yaklaşık 700 yıl aralıksız kullanılmasından dolayı farklı kültür ve dönemlere ait ölü gömme gelenekleri ve mezar tipleri görülür. Temel iki gömü biçimi olan inhumasyon ve kremasyon gömü biçimleri Antandros nekropolünde görülmektedir (Polat ve Polat, 2007). İnhumasyon biçiminde, ölü beden yakılmadan toprakta açılan bir çukur ya da mezara direkt olarak gömülür (Uhri, 2006). Kremasyon biçiminde ise ölü beden yakılarak doğrudan toprağa ya da herhangi başka bir mezar tipi içine gömülür (Ünlütürk, 2015). Kremasyon mezarlar da kendi içlerinde ikiye ayrılır. Birincil kremasyonda ölü gömüleceği yerde yakılırken, ikincil kremasyonda farklı bir yerde yakılmış olan ölü bireye ait kemikler bir urne kabın içine konularak gömülür (Yağız, 2009).

İlk mezarların tarihlendirildiği Geç Geometrik Dönem'den Helenistik Dönem'e doğru gelirken farklı mezar tipleri ve ölü gömme gelenekleri gözlenmiştir. Geometrik Dönem'e ilişkin yorum yapmaya yetecek veri elde edilememiştir. Arkaik Dönem'de hem inhumasyon hem de kremasyon geleneğinde ölü gömüldüğü görülmüştür. Bebek ve küçük çocukların amphora, hydria, kaba hamurlu mutfak kapları içinde; daha büyük çocukların pithos ve pithoid amphoralar içinde gömüldüğü görülmüştür (Yağız, 2005). Klasik Dönem'de ağırlıklı olarak inhumasyon geleneğinde taş lahit mezarlar ve büyük pithoslar içerisine ölü gömüldüğü görülmüştür (Yağız, 2003). Önceki dönemde neredeyse ortadan yok olan kremasyon geleneğinin Helenistik Dönem'de tekrar popülerleştiği görülmüştür. Bu dönemde daha çok stroter mezarlar görülür (Yağız, 2005). Bahsedilen bu farklı mezar tipleri Şekil 2.3 ile Şekil 2.9 arasında gösterilmektedir.



Şekil 2.3: 213 No'lu mezar, sunakla çevrili mezara örnektir<sup>3</sup>.



Şekil 2.4: 384, 388 ve 389 No'lu mezar basit toprak gömü mezara; 385 No'lu mezar amphora mezara; 387 No'lu mezar pithos mezara örnektir<sup>2</sup>.

<sup>3</sup> Antandros Kazı Arşivi



Şekil 2.5: 417 No'lu mezar amphora mezara örnektir<sup>2</sup>.



Şekil 2.6: 347 No'lu mezar çatı kiremiti örneğidir<sup>2</sup>.



Şekil 2.7: 502 No'lu mezar lahit mezara örnektir<sup>2</sup>.



Şekil 2.8: 460 No'lu mezar pithos mezara örnektir<sup>2</sup>.



Şekil 2.9: 414 No'lu mezar urne mezara örnektir<sup>2</sup>.

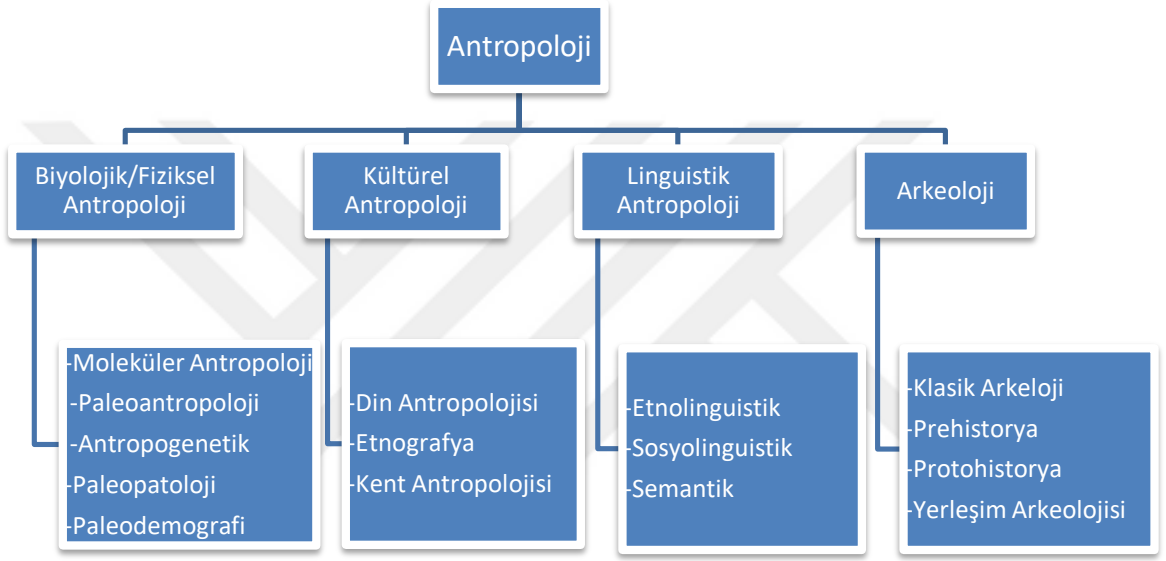
Yunanca 'anthropos' (άνθρωπος, insan) ve 'logos' (λόγος, bilim) kelimelerinden oluşan antropoloji, insanlığı geçmişten bugüne inceleyen bilim dalı olarak tanımlanır. İnsanın biyolojik ve kültürel çeşitliliğini incelerken zaman ve mekan içindeki benzerlik ve farklılıkları açıklamaya çalışır (Hunter ve Whitten, 1993).

Modern Amerikan antropolojisinin kurucusu ünlü antropolog Franz Boas, antropolojiyi alanındaki çalışmaların karmaşık ve çok yönlü yapıda olması nedeniyle dört ana dala ayırmıştır (Park, 2013) (Kottak, 2014).

1. Biyolojik/Fiziksel Antropoloji: Bireyler ve toplumlar arasındaki evrimsel bağlantıları, uyum ve varyasyonu, genetiği, bedensel tepkileri, büyüme ve gelişmeyi, primat morfolojisi ve insan evrimine ilişkin fosil kayıtları inceleyen bir bilim dalıdır.
2. Kültürel Antropoloji: Geçmiş ve günümüzdeki toplumlar arasındaki kültürel çeşitliliği inceleyen bilim dalıdır.
3. Linguistik Antropoloji: İnsanlık tarihindeki dillerin yayılımını, birbirleriyle olan evrimsel ilişkilerini ve çağdaş dillerin çeşitliliğini inceleyen; konuşmanın farklı toplumsal koşullarda ve zaman içinde nasıl değiştiğini araştıran bilim dalıdır.

4. Arkeoloji: Elde edilen kalıntılar yoluyla insanın kültürel tarihini, tarih öncesi toplumların sosyal, iktisadi, dinsel ve siyasal yapılarını yeniden oluşturmaya yardımcı olan bilim dalıdır.

Birbirleriyle derinlemesine ilişkili olan bu dört bilim dalının her biri alt dallara ayrılmıştır (Şekil 2.10).



**Şekil 2.10:** Antropolojinin alt dalları.

Biyolojik antropolojinin esas materyali iskeletlerdir. Arkeolojik kazılardan çıkarılan insana ait antik kalıntılarla ya da müzelerde bulunan nesli tükenmiş canlılara ait biyolojik materyallerle çalışılmaktadır. Biyolojik antropolojinin bir alt dalı olan paleoantropoloji insanın kökenini ve gelişim sürecini incelemektedir. Bunu yaparken insan iskeletlerini inceleyen; osteoloji gibi birçok uzmanlık ve bilim dalından destek almakta ve fosillerden elde edilen bilgi birikimini incelemektedir. Günümüzde arkeoloji ve paleoantropoloji çalışmalarına moleküler biyoloji çalışmalarının da yardımcı olması ile antropolojiye daha fazla veri sağlanmaktadır. Biyolojik antropoloji insanın biyolojik çeşitliliğini inceleyerek; göç yolları, insan toplumlarının kökeni ve insanın yaşadığı çevre ile olan ilişkisi ile ilgili de bilgiler elde edilmesini sağlamaktadır (Park, 2013).

Arkeolojik kazılardan çıkarılan iskeletlerde gerçekleştirilen paleoantropolojik çalışmalar, sadece kemik dokusundan değil, aynı zamanda iskeletin tüm anatomisinin osteometrik yapısından da yararlanmaktadır. Osteometrik tekniklerle iskeletlerin belirli noktaları referans alınarak ölçülür. Bu ölçümler ile iskeletin yaşı, cinsiyeti, yaşam biçimi, beslenme şekli, geçirdiği bazı hastalıklar ve travmalar ortaya konulur. Fiziksel antropoloji çalışanlar yumuşak dokudaki belirli referans noktalarını kullanarak oksikolojik çalışmalar yapar. Bu alana antropometri adı verilir ve adli tıpta maktulün nasıl öldüğünü ve failin kimliğinin belirlenmesi gibi konularda bir uygulama alanı sağlar (Kottak, 2014).

İnsan iskeletinde kaburga gibi yassı kemikler ile kol ve bacak kemikleri gibi uzun kemikler bulunur. DNA izolasyonu çalışmalarında kemikten elde edilen DNA'nın yumuşak dokulardan elde edilenlere göre daha fazla olduğu görülmüştür (Tuross, 1994). Moleküler biyolojik çalışmalar için iskeletlerden farklı şekillerde örnek alınabilir. Küçük olan parçalar veya uzun kemiklerde delik açarak ya da orta kısımlardaki sıkı dokudan kesitler alarak kemikler incelenebilir. Müze ve arkeolojik koleksiyonlarda kullanılmadığı, bireyde çok sayıda olduğu, morfolojik ve paleopatolojik önemi az olduğu için küçük kaburga parçalarının moleküler biyoloji çalışmaları için seçilmesi tavsiye edilmektedir (O'Rourke ve diğ., 2000).

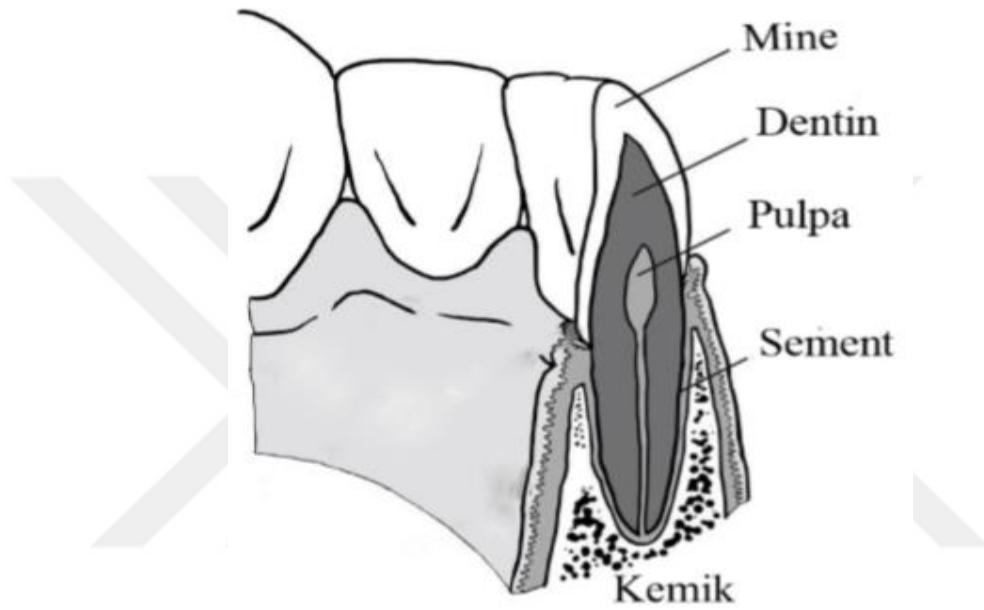
İnsan vücudunda bulunan ve DNA elde edilebilen bir diğer sert doku ise dişlerdir. Kemik dokudan farklı bir histolojik yapısı olduğundan dolayı onlardan ayrı sınıflandırılır. Sağlıklı erişkin bir bireyde 4 adet kanin (köpek dişi), 4 adet insiziv (kesici dişi), 8 adet premolar (azı dişi), 12 adet molar (büyük azı dişi) olmak üzere toplam 32 dişi bulunur. Bu 32 dişin 16 tanesi üst çenede (maksillar), 16 tanesi de alt çenede (mandibular) gömülüdür ve merkezden distale doğru simetrik dizilmiştir (White ve diğ., 2012).

Kemiğe göre kontaminasyona daha az eğilimli olması ve kontamine olmuşsa dekontamine edilmesinin daha kolay olması nedeniyle (Gilbert ve diğ., 2005; Gilbert ve diğ., 2006) aDNA çalışmalarında sıklıkla kullanılan dişlerin histolojik yapısı 4 tabakadan oluşur. Bu tabakalardan mine, dentin ve sement dişin sert olan tabakalarını pulpa ise diş özü denilen dişin yumuşak olan tek tabakasını oluşturur. (Hillson, 2005).

İnsan vücudunun en sert organı olan diş minesini, normalde açık sarı ya da grimsi beyaz bir renktedir ve dişin krom kısmını örter. Süt dişlerinin minesini daha ince bir yapıdadır. Mine tabakasının %97'sini kalsiyum tuzları oluşturur (Swindler, 2002). Diş minesinin iç kısmında



bulunan dentin, dişe hacmini veren bağ dokusudur, mine tabakasından daha yumuşak ancak kemikten daha sert yapıdadır. Dentin tabakasının %70'i mineral tuzlar; %20'si organik madde ve %10'u ise sudur (Schoede, 1991). Dentin tabakasının iç kısmında yer alan pulpanın birincil fonksiyonu dentini oluşturmaktır. Pulpa, dişin orta kısmında yer alır. Odontoblast ve fibroblast hücreleri, sinir lifleri, kan ve lenf damarları pulpa tabakasında bulunur. Ayrıca DNA da bu tabakadan izole edilmektedir (Şekil 2.11) (Hillson, 2005).



Şekil 2.11: Memeli dişinin histolojik yapısı (Hillson, 2005).

Nesli tükenmiş canlılara ait elde edilen bilgilerin çoğu, fosil kalıntıların morfolojik olarak incelenmesine ve var olan türlerle ilişkilendirilmesine dayanmaktadır. Antik DNA (aDNA) olarak adlandırılan fosil kalıntılardan elde edilen DNA'nın geri kazanımı ve analizi evrimi anlamak için tamamlayıcı bir yol sağlar (Pääbo, 1985; Pääbo, 2010). Antik DNA analizi, nesli tükenmiş ve var olan türler arasındaki (Pääbo, 2006) genetik ilişkileri çözmek ve nesli tükenmiş organizmaların coğrafi aralıklarını (Pääbo, 2007) ve bunların fenotipik özelliklerini ( Hofreiter, 2007) ( Hofreiter, 2006) ortaya çıkarmak için kullanılmıştır.

İlk aDNA çalışmalarında, hayvan ve insan mumyalarının derilerinden alınan küçük dizileri çoğaltmak için bakteriyel klonlama kullanılmış ve bu tekniğin verimsiz reaksiyon kinetiklerini ortaya çıkarmıştır (Higuchi ve diğ., 1984; Pääbo, 1985; Pääbo, 1989). Bu çalışmalar, antik

örneklerden elde edilen genetik materyalin çoğunlukla temel olarak mikrobiyal veya fungal kökenli olduğunu ve endojen DNA'nın genellikle çok düşük konsantrasyonlarda kısa, hasarlı çok sayıda kopya lokusu olan mitokondriyal DNA (mtDNA) ile sınırlı olduğunu göstermiştir.

İlk aDNA çalışması Higuchi ve arkadaşları tarafından 1983 yılında Kaliforniya Üniversitesi laboratuvarlarında gerçekleştirilmiş ve çalışmaya ait makale 1984 yılında Nature dergisinde yayınlanmıştır. DNA'nın uzun yıllar boyunca korunacağına ve soyu tükenmiş canlıların kalıntılarında elde edilebileceğini kanıtlamak için 1983'te soyu tükenmiş bir canlı türü olan; zebra benzeri bir tür olan quagga (*Equus quagga*)'nın 150 yıllık müze örneğinin kurumuş kas örneklerinden DNA analizi yapılmış ve mitokondriyal DNA'ları dizilenmiştir. Deney sonuçları elde edilen aDNA'nın moleküler ağırlığının taze kastan beklenenden nispeten düşük olduğunu, postmortem modifikasyonun çok az olduğunu veya hiç olmadığını quagga ve günümüz zebrasının ortak bir ataya sahip olduğunu göstermiştir (Higuchi , ve diğ., 1984).

Bu çalışmanın ardından insanlara ait ilk aDNA çalışması yayınlanmıştır. 2400 yıllık Mısırlı bir çocuk mumyasından aDNA izole edilmiş ve 3.4 kilo bazlık (kb) bölgesi plazmid vektörüne klonlanma yöntemiyle dizilenmiştir. Ancak antik bir dokuda bulunan DNA miktarının az ve kalitesiz olması sonucu aDNA içeren plazmid, bakteriden geri izole edilememiştir (Pääbo, 1985).

Antik DNA alanında yapılan bu ilk çalışmaların ardından müzelerde saklanmış örneklerden alınan deri, kıl gibi numuneler ve fosil kalıntılar da bu alanda kullanılmıştır. Günümüzde arkeolojik kazılardan elde edilen kemik, diş ve iyi korunmuş yumuşak dokular gibi biyolojik buluntular (Pääbo, 2004; Cooper, 1994; Wisely, Maldonado ve Fleischer, 2004; Stout, 1978), taşlaşmış gübre (Poinar ve diğ., 1998), bitki fosilleri (Gugerli ve diğ., 2005 ), polenler (Parducci ve diğ., 2005 ), bitki tohumları (Poinar ve diğ., 1993; Rollo ve diğ., 1994), antik insan beyin dokusu (Pääbo ve diğ., 1988), mısır kalıntıları (Rollo ve diğ., 1988), nesli tükenmiş marsupial kurdu (bir çeşit keseli hayvan) (Thomas ve diğ.,1989), kanguru sıçanları (Thomas ve diğ., 1990), Yeni Zelanda devekuşları (Cooper ve diğ., 1992) ve böcek fosilleri (Cano ve diğ., 1993) gibi örneklerden başarıyla DNA izole edilmiştir. PCR yönteminin bulunmasıyla aDNA'lar *in vitro* ortamda kısa sürede ve çok sayıda çoğaltılabilmektedir.

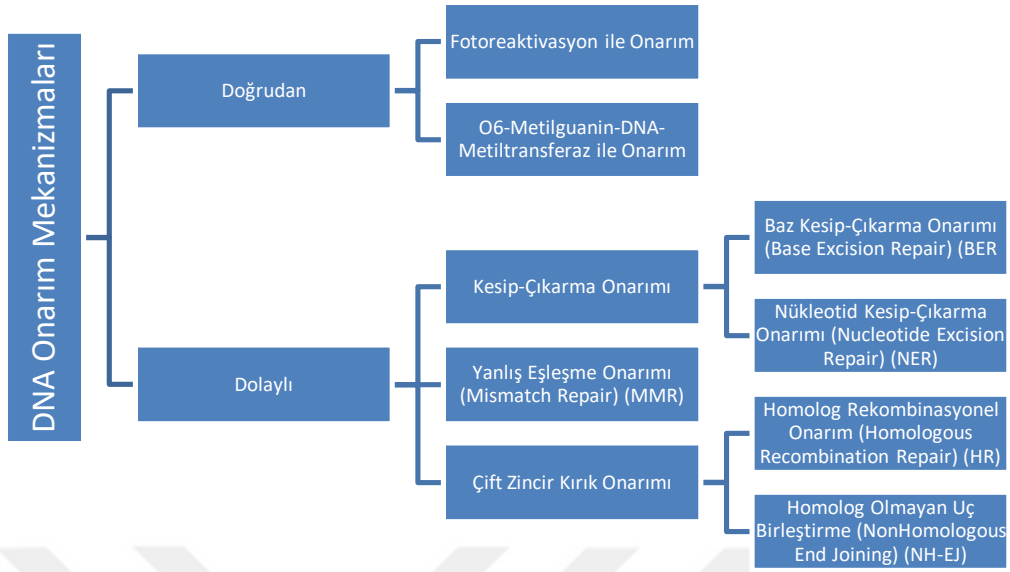
1997 yılında Pääbo ve arkadaşları ilk kez soyu tükenmiş bir insan türüne ait DNA fragmentlerini dizilemiştir. Almanya'daki Feldhofer mağarasında bulunmuş bir

Neanderthal'den (*Homo neanderthalis*) örnek alınıp, mtDNA'nın *d-loop* bölgesinin varyasyon gösteren HV1 bölgesi dizilenmiştir. Dizi sonuçları Neanderthal'lerin modern insanın kardeş grubu olduğunu göstermiş, ancak türler arası bir çiftleşme olduğuna dair kanıt sunmamış ve mtDNA gen havuzuna katkıda bulunamamıştır (Kriings ve diğ., 1997). Bu çalışmanın ardından çeşitli hominidlere ait kalıntılar dizilenmiş ve eski insan popülasyonlarına dair veriler elde edilmiştir (Ovchinnikov ve diğ., 2000; Adcock ve diğ., 2001; Caramelli ve diğ., 2003).

Canlıların yapı ve işlevlerinin belirlenmesinden, kendilerine benzer bir canlıyı meydana getirmelerinden ve canlılar arasında doğada görülen farklılıklardan sorumlu olan molekül grubuna kalıtsal molekül adı verilir ve canlıların tamamına yakın kısmında bu kalıtsal molekül olma görevini deoksiribonükleik asit (DNA) üstlenmiştir. Yapı taşı olan nükleotitler, 5 karbonlu bir şeker, azot atomu içeren organik bir baz ve bir fosfat grubu içerir ve polinükleotid ipliklerinden oluşur. DNA'nın çift sarmal yapısı Wilkins ve Franklin'in elde ettiği X-ışını kırınımı fotoğrafları temel alınarak 1953 yılında Watson ve Crick tarafından geliştirilen modelle ortaya konulmuştur (Temizkan, 2014).

Moleküler Antropoloji alanındaki çalışmalar son 30 yıl içerisinde artan bir hızla gelişmiş olmasına karşın hala bazı kısıtlamalara sahiptir (Shapiro ve Hofreiter, 2012). Bu kısıtlamalar temelde iki tanedir; DNA'nın zamanla bozularak parçalara ayrılması ve antik örneklerdeki DNA'nın günümüz modern DNA'sı ile yüksek oranda kontaminasyon riskinin olmasıdır (Yang ve Watt, 2005).

DNA'da meydana gelen hasarlar, DNA polimerazlar ve onarım enzimleri aracılığıyla düzeltilir. Hücre içi kontrol mekanizmaları ile tespit edilen DNA hasarları, düzeltilemediğinde programlı hücre ölümü (apoptoz) süreci başlatılır. DNA'nın dinamik bir yapıda olmasından dolayı hasarların meydana gelmesi oldukça normaldir ve canlı hücrelerde bu hasarlar sıkı bir kontrol mekanizması ile denetlenir (Şekil 2.12) (Hoeijmakers, 2001; Alberts ve diğ., 2002).



Şekil 2.12: DNA Onarım Mekanizmaları (Sameer ve diğ., 2014).

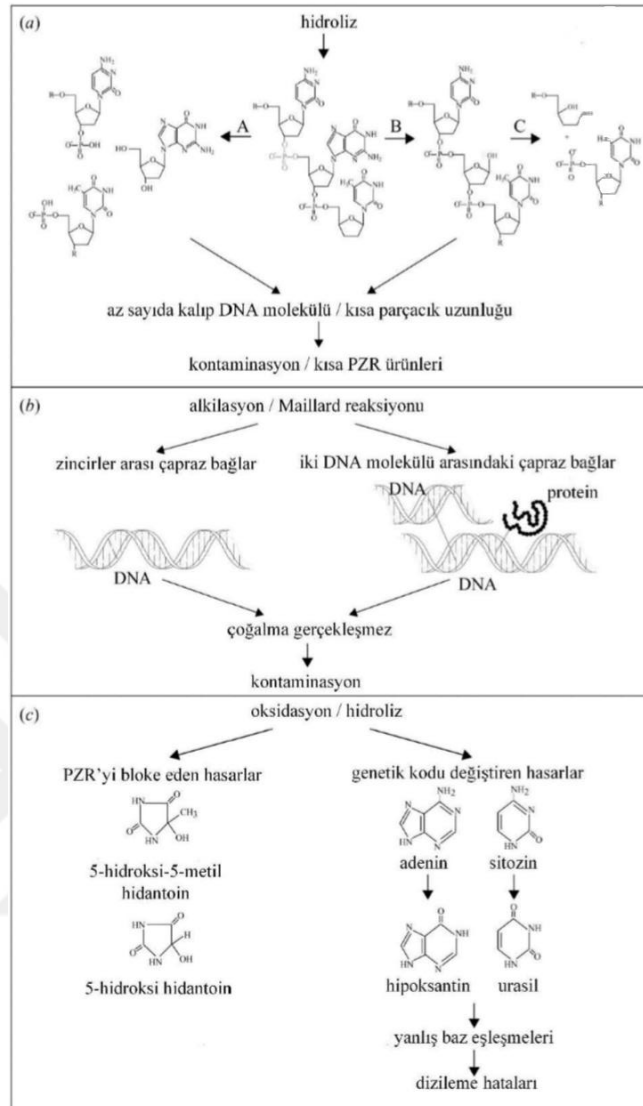
Canlılığını kaybetmiş hücrelerde DNA'da meydana gelen hasarları denetleyen ve düzenleyen kontrol mekanizmaları çalışmaz. Hücrelerde ölümden sonra gerçekleşen kimyasal süreçler sonucunda DNA'da hasarlar ve hücre yapısı da bozulmalar meydana gelir. Önce hücre zarları parçalanır daha sonra içerisinde lizozom ve proteaz gibi enzimler bulunduran organelerin zarları parçalanır ve içerikleri açığa çıkar. Açığa çıkan enzimlerle DNA seri olarak parçalanır (Pääbo, 2014).

Ölüm sonrası dönemde DNA'nın hasara uğramasına neden olan dış etkenlerden bazıları; radyasyon, toprakta meydana gelen kimyasal tepkimeler ve mikroorganizmalardır. Bakteri, mantar ve bazı böceklerin beslenme amaçlı makromolekülleri parçalaması; DNA'nın parçalanmasına da etki eder. DNA hasarının seviyesi hücrenin yaşamsal faaliyetlerinin sonlandığı zamana göre değişebilmektedir. Ancak DNA izole edilecek antik örneğe ait dokunun ölüm sonrasında; az nemli, düşük sıcaklıklı, nötr veya hafif bazik pH'lı ortamda hızla kuruması ya da mineral matriks içinde soğurulmasıyla enzimatik ve mikrobiyal parçalanmaya uğramaktan kurtulabildiği gözlenmiştir. Böyle durumlarda kimyasal süreçler DNA'yı daha yavaş etkilemektedir (Pääbo, 2004; Kefi, 2011).

Düşük sıcaklıklarda kimyasal reaksiyonlar ve mikrobiyal faaliyetler yavaşlar (Nielsen-Marsh ve Hedges, 2008). İklimi soğuk olan yerlerde yapılan kazılardan çıkarılan kemiklerden elde

edilen DNA örneklerinin, iklimin sıcak olduğu yerlerden çıkarılan kemiklerden elde edilen DNA örneklerine göre daha iyi konsantrasyon değerlerinde olduğu görülmüştür (Bollongino ve diğ., 2008). Aynı şekilde örneklerin topraktan çıkarıldıktan sonra da soğuk ortamlarda muhafaza edilmesi DNA'nın bozulmamasını sağlamaktadır (Hardy ve diğ., 1995). DNA degradasyonunda bir diğer problem de nemdir. Su, DNA'da hidrolitik ve oksidatif hasarlar oluşmasına neden olur. Kemiğin süngerimsi dokuları su ile temas ederse; gözeneklerinin nemlenmesiyle mikroorganizmaların üremesi için uygun ortam saplanmış olur. Bu durum da kontaminasyon ve DNA hasarına sebep olur (Yang ve Watt, 2005). Örneklerin çıkarıldığı toprağın pH değerleri de DNA'nın korunmasını etkiler. Hafif alkali yapıdaki topraklardan çıkarılan örneklerden elde edilen DNA'nın daha korunmuş yapıda olduğu görülmüştür. Asitler, diş ve kemiğin yapısındaki hidroksiapatitin çözünmesine neden olduğu için asidik topraklar DNA'ya zarar vermektedir (Burger ve diğ., 1999).

Arkeolojik kazılardan çıkarılan örneklerden DNA izolasyonu yapılırken en sık karşılaşılan ve en önemli hasar tipi DNA'nın parçalara (fragmentasyon) ayrılmış olmasıdır. Yapılan çalışmalar, kazılardan çıkarılan antik örneklerden elde edilen DNA'nın küçük küçük fragmentler halinde olduğunu göstermiştir (Dabney ve diğ., 2013). Post-mortem dönemde gerçekleşen DNA'nın küçük parçalara ayrılması; zincir kırılması, zincirler arasında çapraz bağların oluşması, oksidatif ve hidrolitik hasarların oluşması sonucu gerçekleşir (Şekil 2.13) (Hofreiter ve diğ., 2001; Pääbo, 2004). Bu hasarlar sonucunda DNA, yaklaşık 100 ile 500 baz çifti arasında küçük parçalara ayrılır (Hofreiter ve diğ., 2001). Kazı sırasında topraktan çıkarılan örneğin korunmuşluk düzeyine göre bu aralık birkaç yüz baz çiftinden 1kb boyutuna kadar çıkabilir (Cooper ve diğ., 2001; Haddrath ve Baker, 2001; Lambert ve diğ., 2002).



**Şekil 2.13:** aDNA'da görülen hasarlar (Akış, 2014) a) Zincir kırıklarının oluşması (A) depürinasyon (B) deoksiriboz-fosfat omurgasında kırılma (C) kısa parçacıkların oluşumu ve DNA kaybı b) Çapraz bağların oluşması c) Bazlarda hidrolitik ve oksidatif modifikasyonlar.

Antik DNA alanındaki çalışmalarda DNA'da meydana gelen hasarların yol açtığı sorunları gidermek amacıyla kullanılan yöntemlerden biri Touchdown PCR yöntemi ile DNA'yı çoğaltmaktır. Touchdown PCR yöntemi ile primerlerin yanlış bağlanma sorunu engellenmektedir. Reaksiyon primerlerin normal bağlanma ısılarının üzerindeki bir sıcaklıkta başlar ve döngüler devam ettikçe daha düşük bağlanma sıcaklıkları uygular (Korbie ve Mattick, 2008).

Antik DNA alanındaki sınırlamalardan bir diğeri de kontaminasyondur. Örnek toplama esnasında ve laboratuvar çalışmaları sırasında kontaminasyonu önlemek amacıyla bazı önlemler alınmalıdır. Örnek toplama esnasında arkeolojik kazıda çalışan kişiler çıkan örneklerle temas etmemelidir (Cooper, 1997; Serre ve diğ., 2004). Çıplak elle dokunulmamalı, musluk suyu ile yıkanmamalıdır. Örnekler tek kullanımlık steril ameliyat eldivenleriyle toplanmalıdır (Bollongino ve diğ., 2008). Deneylein yapılacağı laboratuvar koşullarının aDNA çalışmalarına uygun olması gerekmektedir. aDNA laboratuvarı mümkünse modern DNA çalışmaları yapılan laboratuvarlardan uzakta konumlandırılmalıdır (Rohland ve Hofreiter, 2007). Deney öncesi çalışmanın yapılacağı tezgah çamaşır suyu ile silinmeli ve laboratuvar UV ışık ile steril edilmelidir. Deneylei mümkünse tek bir araştırmacı yapmalıdır. Çünkü çalışan kişi sayısının artması kontaminasyon riskini de artırır. Deneylei yapacak olan araştırmacı koruyucu elbise, eldiven, gözlük, bone ve maske giymelidir. Deneylei tamamen aDNA çalışmaları için kurulmuş özel laboratuvarlarda yapılmalıdır. PCR ve DNA aşamaları mümkünse farklı odalarda gerçekleştirilmelidir (Cooper ve Poinar, 2000).

Ölüm sonrasında DNA kırılmaya uğramaktadır. Ökaryotik hücrelerin içerisinde yüksek kopya sayısında mitokondriyal genom içeren; çok sayıda mitokondri bulunur. Bu sebeple antik örneklerde mitokondrilerden DNA elde edilme olasılığı nüklear genoma kıyasla daha yüksektir. mtDNA maternal kalıtım gösterir, rekombinasyona uğramaz, genomdaki çeşitliliği sadece mutasyonların birikmesine dayanır, nüklear genoma kıyasla daha yüksek evrimleşme hızına sahiptir; bu sebeple aDNA çalışmalarında sıklıkla mitokondriyal genom kullanılmaktadır (Pakendorf ve Stoneking, 2005). mtDNA analizleriyle insan topluluklarının popülasyon büyüklüğüne ve göç yollarına erişilebilmesi mümkün kılınmıştır (Shapiro ve Hofreiter, 2014).

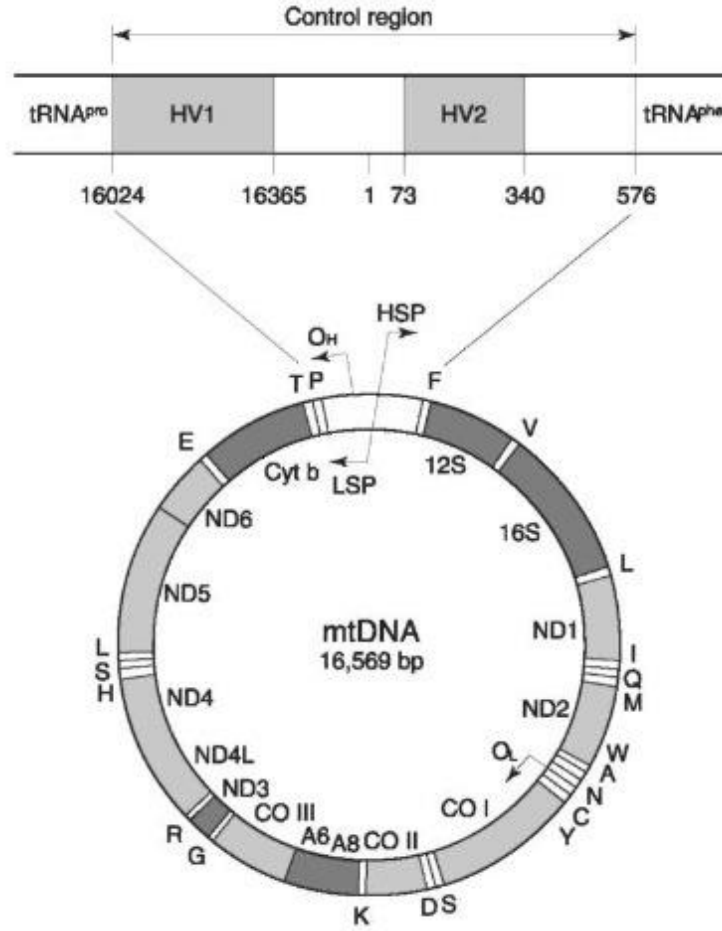
İnsan mitokondriyal DNA'sı (mtDNA) 16569 nükleotit ve 37 genden oluşan çift zincirli halkasal bir moleküldür. Mitokondriyal enerji oluşturma yolu olan oksidatif fosforilasyon sisteminin alt üniteleri olan 13 polipeptit kodlar. Bu kodlanan genler arasında biri küçük, biri büyük iki rRNA (12S ve 16S) ve 22 tRNA geni bulunmaktadır (Wallace, 1994; Pakendorf & Stoneking, 2005). Transkripsiyon ve regülasyondan sorumlu olan 1100 baz çiftlik kodlama yapmayan kontrol bölgesi D-Loop (Displacement Loop) olarak adlandırılır. D-loop bölgesinde ileri değişken kontrol bölgesi (Hyper Variable Control Region, HVR) olarak adlandırılan ve insan mitokondriyal genomunda en çok mutasyona uğrayan üç kısa dizi (HV1, HV2, HV3) bulunur. Bu kısa diziler genomun diğer bölgelerine oranla popülasyon düzeyinde oldukça

yüksek varyasyon göstermektedir (Şekil 2.14) (Krebs ve diğ., 2012; Brandstatter ve diğ., 2004). Evrimsel açıdan bakıldığında kodlama yapan bölgelerde mutasyon meydana geldiğinde, bu mutasyonlar organizmanın yaşamsal faaliyetlerine zarar verebileceğinden genellikle genoma sabitlenmez. Bu durum sonucunda en çok mutasyon da d-loop bölgesinde birikmektedir (Alberts, ve diğ., 2002). Karşılaştırılabilir yüksek polimorfizm düzeylerinden ötürü HV bölgeleri, aDNA analizlerinde kullanılmaktadır. Ancak bu bölge uzun olduğundan HV'leri çoğaltmak için sıklıkla üst üste çakışan ampikonların çoğaltılacağı PCR yöntemleri tercih edilir (Hummel, 2003).

Döllenme sırasında sperm içerisinde ya hiç ya da çok az mitokondri bulunur. Bazı araştırmalar az sayıda mitokondri içeren sperm oosit ile birleşmesinden sonra bu mitokondrilerin ubiquitinasyon mekanizması ile yok edildiğini göstermiştir. Bu sebeple mtDNA maternal kalıtım göstermektedir ve aDNA çalışmalarında kullanılmak için tercih edilmektedir. (Manfredi ve diğ., 1997). mtDNA'nın tercih edilmesinin diğer sebepleri ise; hücrelerde yüksek kopya sayısına sahip olması (Pakendorf ve Stoneking, 2005), rekombinasyona rastlanmaması (Ingman ve diğ., 2000), kodlama yapmayan d-loop bölgesinin mutasyon oranının oldukça yüksek olmasıdır (Carelli ve diğ., 2006).

1981 yılında Anderson ve arkadaşları insan mitokondriyal genomunu dizilemiştir. Dizilenen bu referans diziye Anderson dizisi veya Cambridge Referans Dizisi (Cambridge Reference Sequence, CRS) denilmektedir. Moleküldeki her bir nükleotidi numaralandırmışlardır bu sayede çalışmalarda kullanılan mtDNA dizileri ile kolaylıkla karşılaştırılabilmektedir.





**Şekil 2.14:** İnsan mtDNA genomu, HV1 ve HV2 kontrol bölgeleri (Holland ve Parsons, 1999).

mtDNA'nın özellikle d-loop bölgesindeki SNP'ler (Tek Nükleotid Polimorfizmi) sonucu ayırt edici mutasyon motifleri meydana gelir. Ortak bir atadan gelen ve aynı SNP mutasyonunu barındıran gen serilerinin oluşturduğu gruplar haplogrup olarak adlandırılır (Carelli ve diğ., 2006).

Günümüzde de evrensel olarak kabul gören mtDNA haplogruplarının adlandırılmasının oluşturulması; popülasyon genetiği alanında yapılan ilk büyük ölçekli çalışmaya dayanmaktadır. Bu çalışmada Amerikan yerlilerinin atalarının Asya'dan göçleri araştırılmıştır. Diğer kıtalarda da bu alanda yapılan araştırmaların devam etmesiyle insan mtDNA filogenetik ağacındaki haplogrup ve dallanmalarla ortaya çıkan subhaplogrupların isimlendirilmeleriyle ilgili kurallar detaylıca oluşturulmuştur (Torroni, 1993; Richards, 1998).

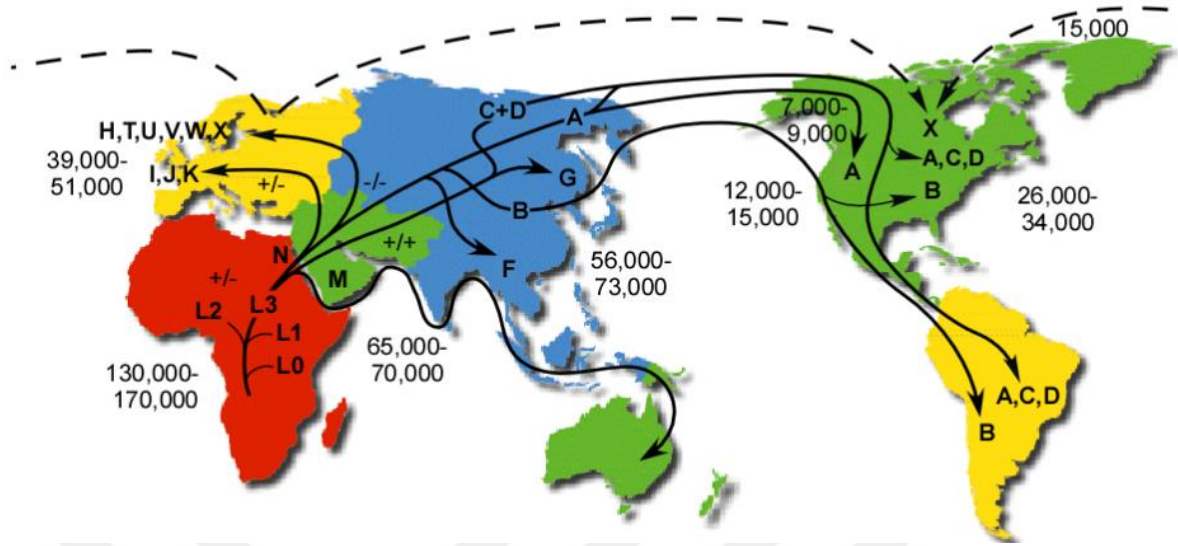
Filogenetik ağacın kökenine doğru inildiğinde çok sayıda dallanma görülen ve fazla sayıda haplogruba köken oluşturan L3 haplogrubuna ulaşılmaktadır. 80-100 bin yaşındaki L3 haplogrubu dallanmasının Somali yarımadasında meydana geldiği tahmin edilmektedir (Daansgaard, 1993; Schulz, 1998). Bu haplogruptan ilk olarak yaklaşık 70 bin yıl önce N haplogrubu, sonra da yaklaşık 60 bin yıl önce M haplogrubu türemiştir. Haplo grup N hızlı bir şekilde yaklaşık 66 bin yıl önce haplogrup R'yi vermek üzere çatallanır. Makrohaplogruplar olarak adlandırılan L, M, N ve R haplogrupları, diğer birçok haplogrubun kökenidir ve Avrupa, Avusturalya, Okyanusya, Asya ve Amerika kıtalarında yaşayan insanlar bu haplogruplardan köken almıştır (Macaulay, 2005; Kong, 2003).

Haplogrup isimlendirmesinin kuralları Richard ve arkadaşlarının (1998) yaptığı çalışma da sistematize edilmiştir. Şu an “O” harfi haricinde Latin Alfabesinde bulunan bütün harfler isimlendirmede kullanılmaktadır. van Oven ve Kayser'in (2008) yaptığı çalışmada tüm haplogrupları içeren ve güncellenen phylotree veritabanı oluşturulmuştur (Şekil 2.16). Phylotree veri tabanını kullanarak mtDNA analizleri yapmak üzere Mitotool yazılımı oluşturulmuştur.

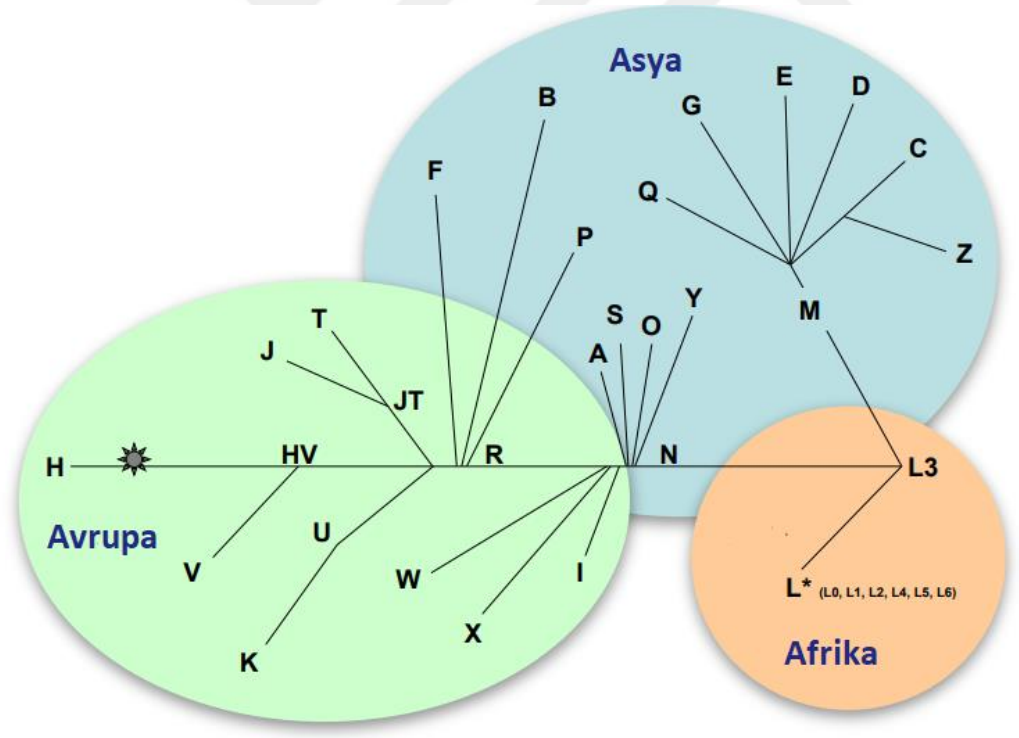
Şu ana kadar bulunan bütün mtDNA varyasyonlarını içeren ve yeni çalışmalarla güncellenen diğer bir veritabanı ise MITOMAP'tir. MITOMAP, tüm insan mtDNA haplogruplarını ve bu haplogrupların birbirleriyle olan evrimsel ilişkilerini güncel veriler ışığında depolayan bir veritabanıdır (Eduardo ve diğ., 2007).

Global bir mtDNA filogenetik ağacı, mtDNA'nın hem kodlama yapan hem de kontrol bölgesi verilerini içeren ve evrensel haplogrup nomenklatürü dikkate alınarak hazırlanmış ve düzenli olarak güncellenmektedir (van Oven ve Kayser, 2008). mtDNA göz önüne alınarak maternal açıdan insanların Afrika'dan Dünya'ya yayılışı ortaya konulmuştur (Torroni ve diğ., 2006) (Şekil 2.15).

mtDNA'nın kodlama yapan ve kodlama yapmayan kontrol bölgelerini içeren ve evrensel olarak kullanılan terminoloji dikkate alınarak hazırlanmış olan mtDNA filogenetik ağaçlarını, haplogruplarını ve bu haplogruplar arasındaki evrimsel ilişkileri içeren; yeni çalışmalarla düzenli olarak güncellenen MITOMAP (Eduardo ve diğ., 2007) ve Mitotool (van Oven ve Kayser, 2008) gibi veritabanları bulunmaktadır.



Şekil 2.15: İnsan mtDNA göç haritası<sup>4</sup>.



Şekil 2.16: Basit mtDNA haplogrup ağacı<sup>5</sup>.

<sup>4</sup> <https://www.mitomap.org/foswiki/pub/MITOMAP/MitomapFigures/WorldMigrations2012.pdf>

<sup>5</sup> <https://www.mitomap.org/foswiki/pub/MITOMAP/MitomapFigures/simple-tree-mitomap-2012.pdf>

Bu tez çalışmasında, Balıkesir/Antandros Antik Kenti nekropolünden çıkan iskeletlerden elde edilen diş örneklerinin DNA'sı izole edilmiş, mitokondriyal genom d-loop bölgesinin HV1, HV2 ve HV3 bölgeleri dizilenecek biyoinformatik analizleri yapılmış ve elde edilecek veriler kullanılarak mitokondriyal haplogrupları belirlenmiştir.



### 3. MALZEME VE YÖNTEM

#### 3.1. İSKELETLERDEN DIŞ ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

Bu çalışmada kullanılan ve 6 farklı bireye ait olan antik diş örnekleri Prof. Dr. Gürcan POLAT başkanlığında yürütülen Balıkesir/Antandros Antik Kenti kazısı nekropolünde açılan mezarlarda bulunan insan iskeletlerinden alındı. Toplamda 6 farklı mezardan (340, 476, 481, 487, 493 ve 498 no'lu mezarlar) birçok sayıda diş toplandı.

340 no'lu mezar lahit tipinde, yetişkin bir bireyin mezarı olup muhtemelen M.Ö 4. yüzyılın ikinci yarısı olarak tarihlendirilmiştir. 476 no'lu mezar çatı kremeti tipinde, yetişkin birey mezarıdır ve muhtemelen Hellenistik Dönem'e aittir. 481 no'lu mezar basit toprak gömü tipindedir, yetişkin bireye ait olup muhtemel tarihlendirilmesi mezar hediyesi çıkmadığı için yapılamamıştır. 487 no'lu mezar pithos tipinde, yetişkin birey mezarıdır ve muhtemelen M.Ö 5. yüzyıl olarak tarihlendirilmiştir. 493 no'lu mezar pithos tipinde, muhtemel çocuk mezarıdır ve muhtemelen M.Ö 6. yüzyıl olarak tarihlendirilmiştir. 498 no'lu mezar pithos tipinde, muhtemel çocuk mezarıdır ve muhtemelen M.Ö geç 6. yüzyıl olarak tarihlendirilmiştir. Belirtilen muhtemel tarihler kazı ekibi tarafında kazı esnasında mezardan çıkan buluntular göz önünde bulunarak yapılmıştır.

Örnekleme sırasında tek köklü olması ve diğer dişlere göre çürük olma ihtimalinin daha düşük olmasından dolayı kanin dişler, kanin dişlerin uygun olmadığı ya da bulunmadığı durumlarda diğer dişlerden biri tercih edildi. Toplanan dişlerin köklerinin olmasına; dişte kırık, delik, çürük olmamasına dikkat edildi ve özellikle sağlam dişler toplandı.

Örnekleme, Avustralya Antik DNA Merkezi'nin (ACAD) yayınladığı örnekleme prosedürüne uygun olarak yapıldı (Cooper ve Haak, 2010). Bu protokole uygun örnekler toplanırken kontaminasyon (günümüz DNA'sı kaynaklı) riskini en aza indirmek için; örnek alınacak alandaki kişi sayısının mümkün olduğunca az olmasına, bu kişilerin maske, bone, eldiven takmasına dikkat edildi. Alınan örnekler steril kilitli poşetlere konuldu ve laboratuvara ulaştırılana kadar +4 °C'de muhafaza edildi.

Alınan örnekler T.C. Balıkesir Valiliği İl Kültür ve Turizm Müdürlüğü Kuva-yi Milliye Müzesi Müdürlüğü komisyonu ve müze müdürünün bilgisi ve izni dahilinde İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Antik DNA Laboratuvarı'nda çalışılmak üzere

İstanbul'a getirildi. Dişler laboratuvara soğuk zincir yöntemi kullanılarak ulaştırıldı. Dişler laboratuvara ulaştırıldıktan sonra, laboratuvar çalışmaları başlanana kadar +4 °C'de saklandı.

### 3.2. DİŞ ÖRNEKLERİNİN YÜZEY STERİLİZASYONU

Çalışmanın yürütüleceği laboratuvar, çalışma öncesi 2 saat boyunca UV ışığa maruz bırakıldı ve devamında yürütülen bütün çalışmalar steril kabin içerisinde gerçekleştirildi. İzolasyonu yapılacak diş örnekleri % 100'lük EtOH ile muamele edildi, ultra-saf su ile yıkandı ve 30 dakika boyunca çift yönlü olarak UV ışık altında bekletildi.

### 3.3. STERİL DİŞ ÖRNEKLERİNDEN DNA İZOLASYONU

Yüze sterilizasyonu sonrasında dişler boyun kısmından steril uçlu Dremel ile (SKIL Rotation tool 1415 AC) ile kesildi. Örneklerin her birinin kesim işlemi için yeni birer steril uç kullanıldı. Kesilen diş kökü steril havanlarda ezilerek toz haline getirildi.

DNA izolasyonunda STRATEC firmasının, diş, kemik, saç kökü, kan kartları, biyopsi numuneleri, vücut sıvıları, kan gibi insana ait adli numunelerdeki DNA'nın izolasyonu için tasarladığı ve ticari olarak temin edilen; Invisorb Spin Forensic Kit (STRATEC Molecular GmbH, Berlin, Germany, Katalog no: 1034110300) kullanıldı. İzolasyon kit içerisindeki bazı solüsyon miktarları optimize edilerek kit prosedürüne uygun şekilde yapıldı.

İzole edilen DNA'ların konsantrasyon ve saflık değerlerinin hesaplanmasında Thermo Scientific NanoDrop 2000 spektrofotometre cihazı kullanıldı. Bu cihaz ile DNA miktar tayininde, 260 nm dalga boyunda ölçülen absorbans değerlerine göre ölçüm yapıldı. Öncelikle DNA, kitin içerisinde bulunan Elution Buffer içerisinde çözüldüğü için, 1 µl Elution Buffer cihaza yüklenerek "blank" ölçüm alındı. Daha sonra örneklerden 1 µl cihaza yüklenerek DNA konsantrasyonları ölçüldü. Saflık kontrolü için ise DNA'nın 260 ve 280 nm dalga boylarındaki UV ışığını soğurma değerlerinin oranı (A260/A280) kullanıldı.

Farklı antik bireylere ait olan 6 mezardan (340, 476, 481, 487, 493 ve 498 no'lu mezarlar) toplanan birçok sayıdaki diş örneğinin DNA izolasyonu yapıldı. Antik DNA'nın parçalı bir yapıda olduğu bilindiğinden dolayı dizileme sonuçlarından en yüksek verimi elde edebilmek için; izolasyonu yapılan diş örneklerinden konsantrasyon ve saflık değerleri ideal aralıkta çıkan, 6 farklı bireye ait toplam 9 diş örneğinin DNA'sı ile çalışıldı. Günümüz DNA'sı kaynaklı bir

kontaminasyonun kontrolünü gerçekleştirebilmek amacıyla laboratuvarında deneyleri gerçekleştiren yüksek lisans öğrencilerinin DNA'ları (Kontrol 1, Kontrol 2) da izole edildi. Toplamda 11 örnek ile çalışmaya devam edilmiştir (Tablo 3.1).

**Tablo 3.1:** Çalışmada kullanılan örneklere verilen isimler ve toplandıkları mezarlar.

Örnek Adı	1M	2M	3M	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M
Mezar No	498	340	481	340	487	487	493	476	476	Kontrol 1	Kontrol 2

### 3.4. MİTOKONDRIYAL DNA D-LOOP BÖLGESİNİN HV1, HV2 VE HV3 BÖLGELERİNİN POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU (PCR) İLE ÇOĞALTILMASI

Örneklere izole edilen DNA'lardan mitokondriyal DNA'nın d-loop bölgesinin yüksek varyasyon gösteren; HV1, HV2 ve HV3 bölgeleri PCR yöntemiyle çoğaltılabilmesi için bu bölgelere özgün 32 adet primer "NCBI Primer Blast" çevrimiçi programı kullanılarak tasarlandı (Tablo 3.2).

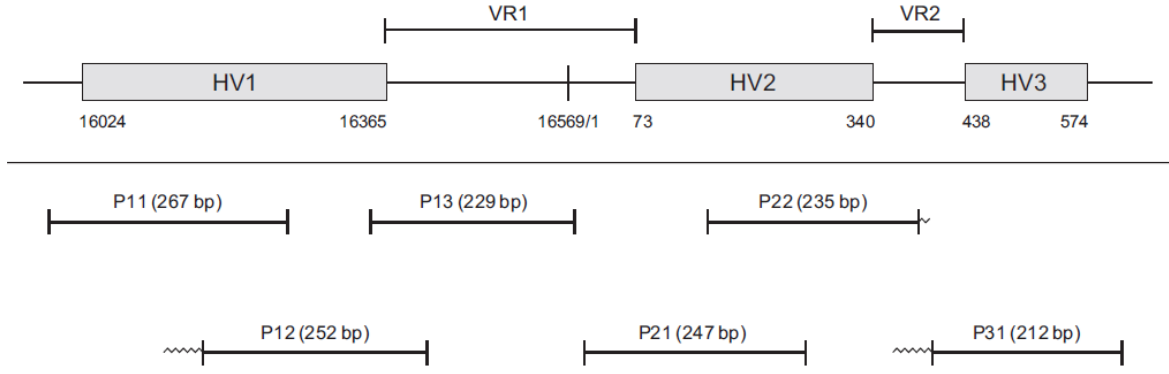
PCR çalışmalarında Kim ve arkadaşları (2013) tarafından önerilen protokolünden modifiye edilmiş bir "Touchdown PCR" protokolü kullanılmıştır. Reaksiyonlar her bir ampikon için ayrı ayrı gerçekleştirildi.

**Tablo 3.2:** PCR için kullanılan primer.

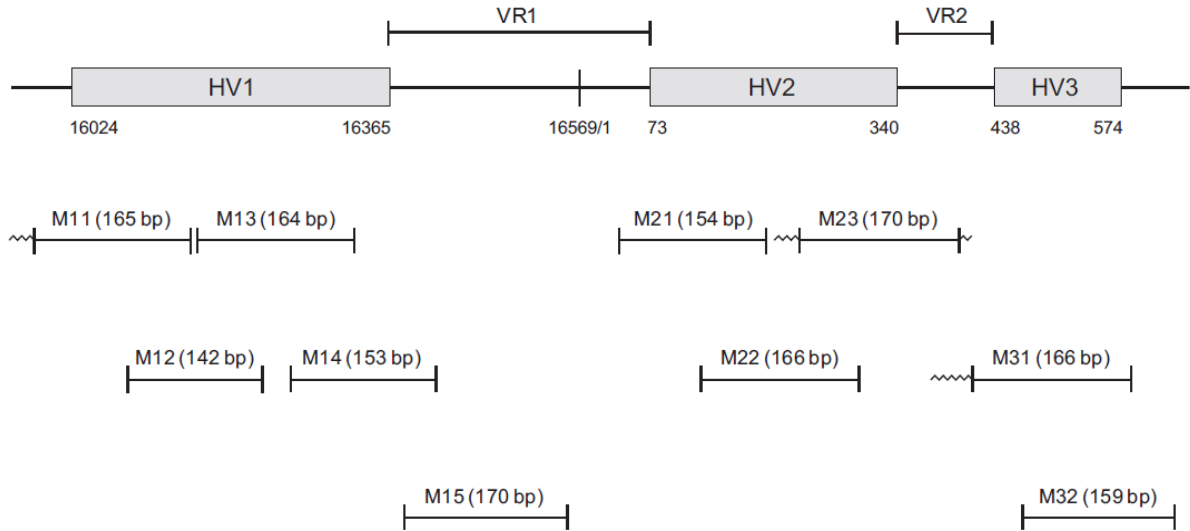
<b>Amplikon</b>	<b>Primer</b>	<b>(5'-3')</b>
<b>P11</b>	F15989	CCCAAAGCTAAGATTCTAAT
	R16255	CTTTGGAGTTGCAGTTGATG
<b>P13</b>	F16347	TCAAATCCCTTCTCGTCCC
	R006	GTGATCCATCGTGATGTCTT
<b>P22</b>	F155m	TATTTATCGCACCTACGTTCA
	R389-5t	CTGGTTAGGCTGGTGTAGG
<b>P12</b>	F16159-	CATAAAAACCCAATCCACAT
	R16410m	GAGGATGGTGGTCAAGGGA
<b>P21</b>	F015	CACCCTATTAACCACTCAG
	R261	GCTGTGCAGACATTCAATTGTT
<b>P31</b>	F403-15t	TCTTTTGGCGGTATGCACTTT
	R614	TTTCAGTGTATTGCTTTGAGGA
<b>M11</b>	F15989-	CCCAAAGCTAAGATTCTAAT
	R16153m	CAGGTGGTCAAGTATTTATGGT
<b>M13</b>	F16159	CATAAAAACCCAATCCACAT
	R16322m	TGGCTTTATGTACTATGTACTG
<b>M21</b>	F034m	GGGAGCTCTCCATGCATTT
	R187	CGCCTGTAATATTGAACGTA
<b>M23</b>	F220-10t	TGCTTGTAGGACATAATAATAACA
	R389-5t	CTGGTTAGGCTGGTGTAGG
<b>M12</b>	F16088	TGTATTTCGTACATTACTGC
	R16229	AGTTGAGGGTTGATTGCTGT
<b>M14</b>	F16258	ACCCCTCACCCACTAGGATA
	R16410m	GAGGATGGTGGTCAAGGGA
<b>M22</b>	F120	CGCAGTATCTGTCTTTGATTCC
	R285	GTTATGATGTCTGTGTGGAA
<b>M31</b>	F403-15t	TCTTTTGGCGGTATGCACTTT
	R568	GTGTCTTTGGGGTTTGGTTG
<b>M15</b>	F16379	CCTCAGATAGGGGTCCCTTG
	R16548	GGGAACGTGTGGGCTATTTA
<b>M32</b>	F456	CCCCTCCCACTCCCACT
	R614	TTTCAGTGTATTGCTTTGAGGA



Bu kapsamda çoğaltılan toplam 6 adet midi (Şekil 3.1) ve 10 adet mini (Şekil 3.2) ampliconun insan mitokondriyal genomu üzerindeki pozisyonları ve uzunlukları aşağıda gösterilmiştir.



**Şekil 3.1:** Hedef mtDNA 6 adet midi ampliconun uzunlukları ve mitokondriyal genom üzerindeki pozisyonları (Kim ve diğ., 2013).



**Şekil 3.2:** Hedef mtDNA 10 adet mini ampliconun uzunlukları ve mitokondriyal genom üzerindeki pozisyonları (Kim ve diğ., 2013).

**Tablo 3.3:** PCR Reaksiyonunda Kullanılan Bileşenler.

Referans Bileşenleri	Hacim
Kalıp DNA	1 µl
İleri primer (10 pmol)	1 µl
Geri primer (5 pmol)	1 µl
10X Reaksiyon Bufferı	5 µl
10mM dNTP	1 µl
Taq Polimeraz	1 µl
Steril dH <sub>2</sub> O	40 µl
<b>TOPLAM HACİM:</b>	<b>50 µl</b>

**Tablo 3.4:** Kullanılan PCR Programı.

Reaksiyon	Süre	Döngü	Sıcaklık
Başlangıç Denatürasyonu	10 dk	1	95°C
Denatürasyon	20 sn	} 40	95°C
Bağlanma	1 dk		68°C - 56°C
Uzama	30 sn		68°C
Son Uzama	7 dk	1	68°C

Yapılan çalışmalarda 11 örneğe ait toplam 71 ampikon çoğaltıldı. Elde edilen sonuçlar %2'lik agaroz jel elektroforezinde 100 bp DNA Ladder ile karşılaştırılarak görüntülendi (Tablo 3.3) (Tablo 3.4).

### 3.5. D-LOOP BÖLGESİNE AİT ÇOĞALTILAN AMPLİKONLARIN DİZİLENMESİ VE BİYOİNFORMATİK ANALİZLERİ

PCR ile çoğaltılan *d-loop* bölgesine ait ampliconların Sanger yöntemi ile dizilenmeleri, PİYA Biyoteknoloji LTD. ŞTİ. tarafından yapılmıştır.

Dizileme işleminden sonra, ham dizi verileri düzenlenerek FASTA formatına dönüştürüldü. Amplicon dizileme sonuçları her örnek için farklı klasörlere ayrıldı. Elde edilen diziler Chromatogram Explorer<sup>6</sup> kullanılarak görüntülendi, kalite değerleri incelendi ve güvenilir olmayabileceği düşünülen uç dizileri trimlendi (good bases no: %75, window length: 18, Good bases: QS>25). Trimlenen diziler Clustal Omega<sup>7</sup> kullanılarak mtDNA referans genomuna sıralandı (alignment). Ampliconların örtüşen bölgeleri dikkate alınarak HV1, HV2 ve HV3 bölgeleri için contig dizileri oluşturuldu. Oluşturulan contig dizileri, MitoTool<sup>8</sup> ve mthap<sup>9</sup> gibi araçlar yardımıyla değerlendirilerek örneklerin en fazla benzerlik gösterdikleri haplogruplar belirlendi.

Bu antik örneklerle ek olarak, Kontrol 1 ve Kontrol 2'nin de mtDNA'ları dizilendi ve haplogrupları belirlendi.

---

<sup>6</sup> <http://www.dnabaser.com/download/chromatogram-explorer/>

<sup>7</sup> <http://www.clustal.org/omega/>

<sup>8</sup> <http://www.mitotool.org/>

<sup>9</sup> <https://dna.jameslick.com/mthap/>

#### 4. BULGULAR

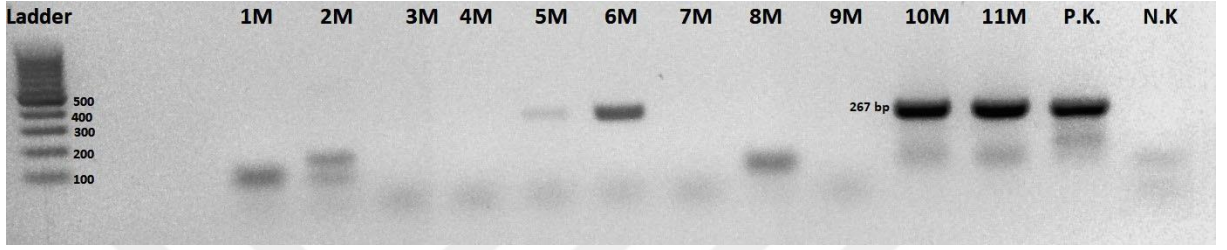
Balıkesir/Antandros Antik Kenti nekropolünden steril koşullarda alınan diş örneklerinin DNA izolasyonları yapıldı ve nanodrop cihazı ile spektrofotometrik ölçümleri yapıldı. İzolasyon sonucunda spektrofotometre ile yapılan ölçümlerde konsantrasyon miktarı ve saflık değerleri ideal olan; 6 farklı mezardan toplam 9 antik örnek seçildi. Bu antik örneklerle ek olarak, dizileme sonrası elde edilecek sonuçların günümüz DNA'sı kontaminasyonu içerip içermediklerinin kontrolü amacıyla; Kontrol 1 ve Kontrol 'nin DNA'ları da izole edildi (Tablo 4.1).

2M ile 4M, 5M ile 6M ve 8M ile 9M aynı bireylere ait farklı dişlerden elde edilen DNA'lardır. Antik DNA'da kayıp ve kırık olduğu bilindiğinden dolayı dizileme sonuçlarının kalitesini arttırmak amacıyla miktar ve saflık değerleri ideal olan aynı bireye ait iki farklı dişten izole edilmiş olan DNA'lar da çalışmaya katıldı.

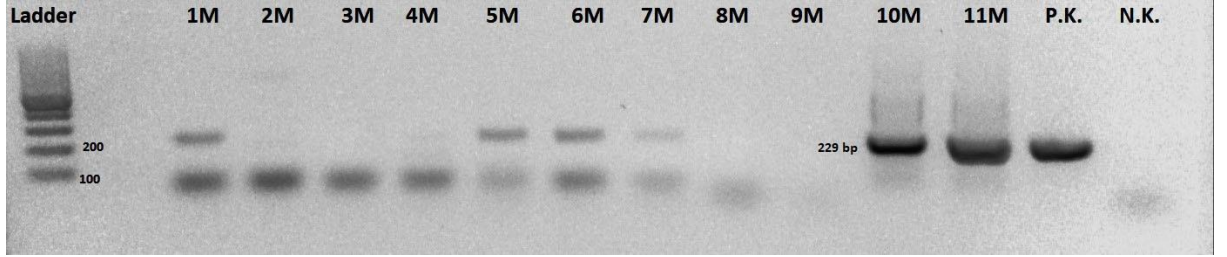
**Tablo 4.1:** Spektrofotometrik ölçüm sonucu çalışma için seçilen örneklerin ve kontrol amaçlı örneklerin aDNA miktar ve saflık tayini.

Örnek	Mezar No	Konsantrasyon (ng/ µl)	Absorbsiyon	
			A260/A280	A260/A230
1M	498	10,1	1,76	0,03
2M	340	74,0	0,51	0,13
3M	481	24,0	1,60	0,08
4M	340	14,3	1,71	0,03
5M	487	19,7	1,80	0,03
6M	487	8,0	1,43	0,05
7M	493	12,7	1,68	0,07
8M	476	73,0	1,47	0,11
9M	476	14,0	1,69	0,07
10M	Kontrol 1	36,8	1,90	0,37
11M	Kontrol 2	67,4	1,96	0,45

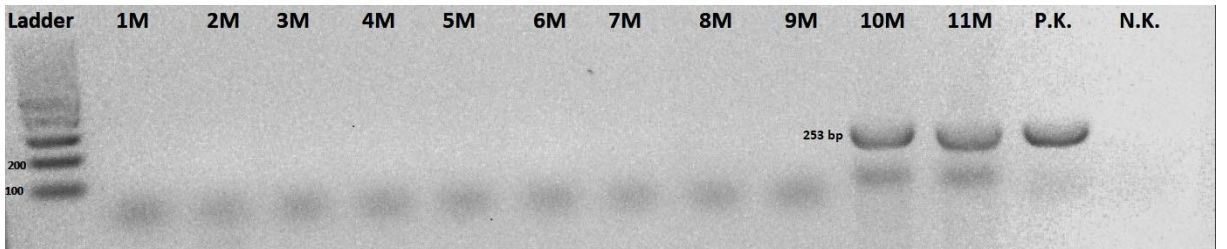
11 örneğin hedef mtDNA bölgelerinin çoğaltılması için Kim ve arkadaşlarının (2013) yayınında belirtilen protokol modifiye edilerek kullanıldı. Yapılan PCR işleminde mtDNA'nın hedeflenen HV1, HV2 ve HV3 bölgeleri; 6 midi ve 10 mini amplicon ile her bir örnek için çoğaltıldı. Elde edilen sonuçlar %2'lik agaroz jel elektroforezinde 100 bp DNA Ladder ile karşılaştırılarak görüntüldü. Şekil 4.1 ile 4.6 arasında çoğaltılan 6 adet midi ampliconun jel görüntüsü aşağıda gösterilmiştir.



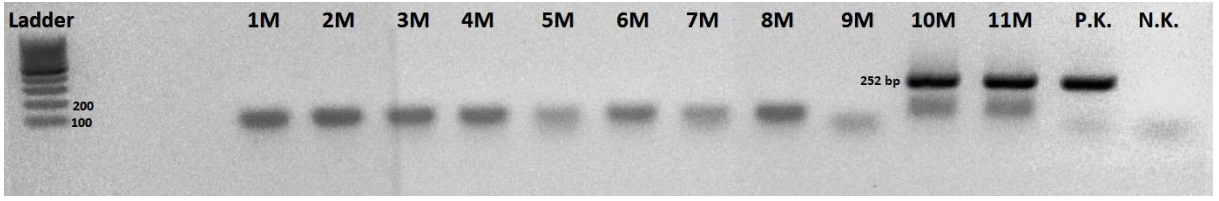
Şekil 4.1: P11 ampliconu için PCR sonuçları.



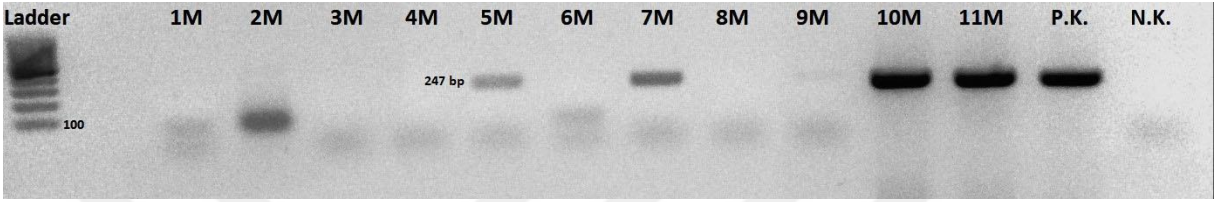
Şekil 4.2: P13 ampliconu için PCR sonuçları.



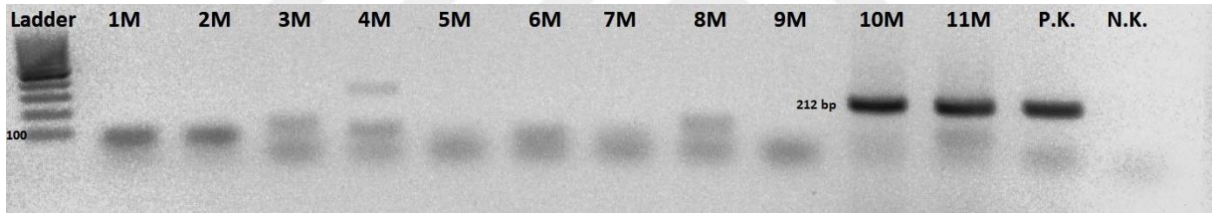
Şekil 4.3: P22 ampliconu için PCR sonuçları.



Şekil 4.4: P12 ampliconu için PCR sonuçları.



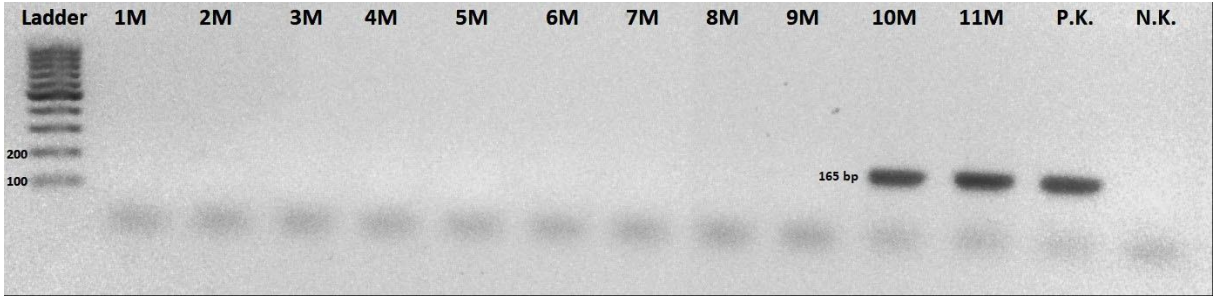
Şekil 4.5: P21 ampliconu için PCR sonuçları.



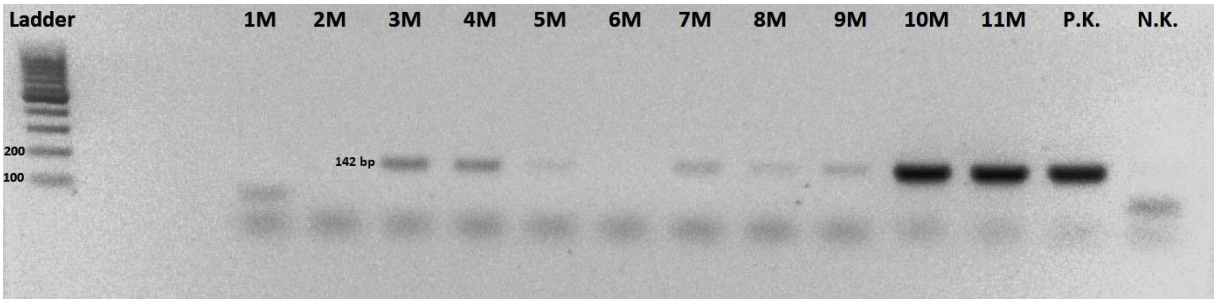
Şekil 4.6: P31 ampliconu için PCR sonuçları.

Midi ampliconları çoğaltan primerler ile yapılan denemelerde sınırlı sayıda amplicon çoğaltılabilmektedir. Bu nedenle hedef mtDNA bölgelerinin çoğaltılabilmesi için daha fazla amplicon kullanılmıştır.

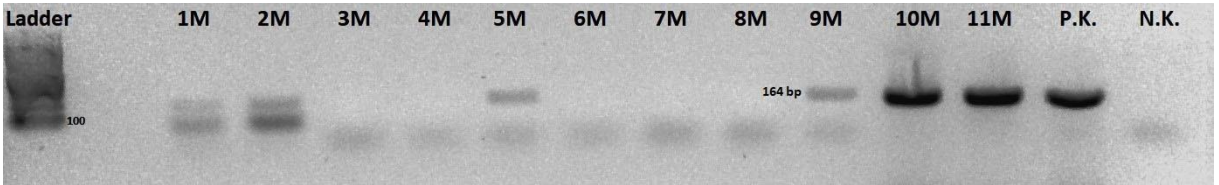
Yapılan çalışmalarda 11 örneğe ait 71 amplicon çoğaltıldı. Elde edilen sonuçlar %2'lik agaroz jel elektroforezinde 100 bp DNA Ladder ile karşılaştırılarak görüntülendi. Şekil 4.7 ile 4.16 arasında çoğaltılan 10 adet mini ampliconun jel görüntüsü gösterilmiştir.



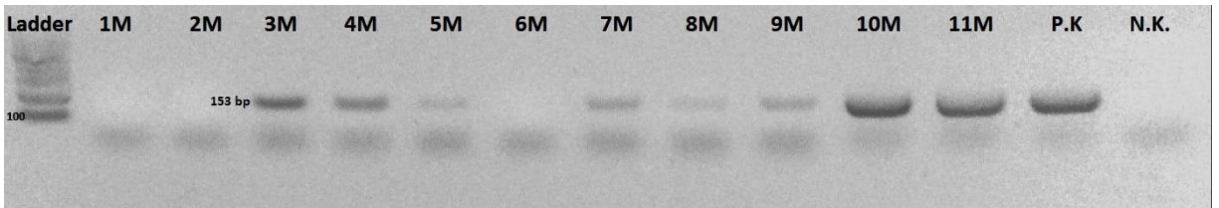
Şekil 4.7: M11 ampliconu için PCR sonuçları.



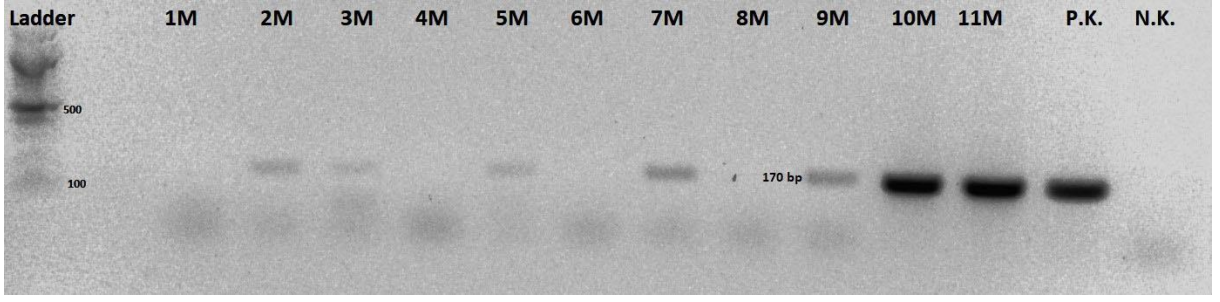
Şekil 4.8: M12 ampliconu için PCR sonuçları.



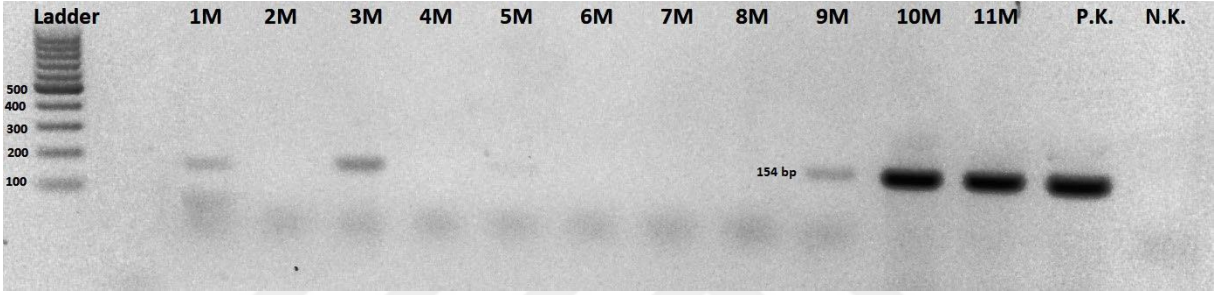
Şekil 4.9: M13 ampliconu için PCR sonuçları.



Şekil 4.10: M14 ampliconu için PCR sonuçları.

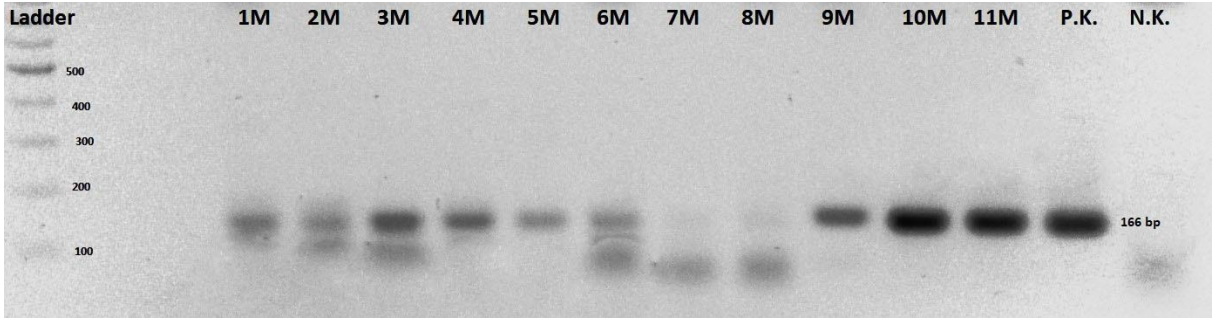


Şekil 4.11: M15 ampliconu için PCR sonuçları.

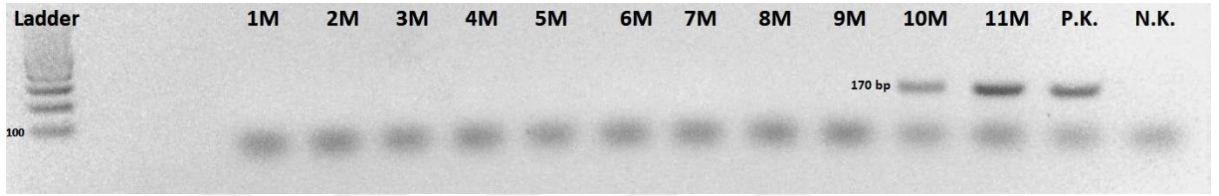


Şekil 4.12: M21 ampliconu için PCR sonuçları.

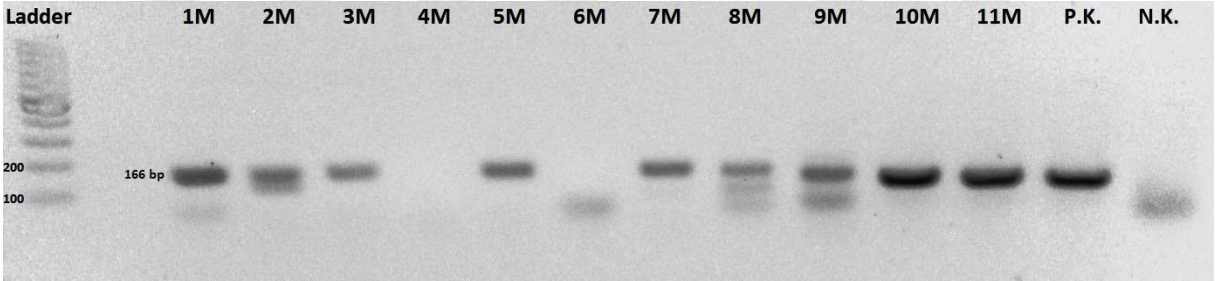




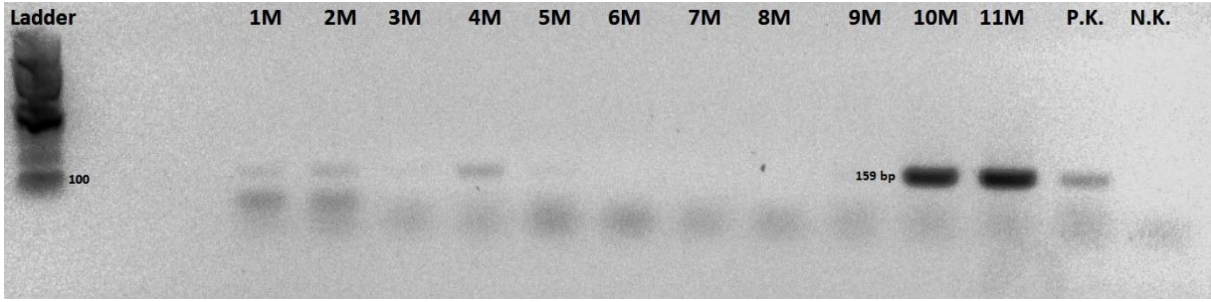
Şekil 4.13: M22 ampliconu için PCR sonuçları.



Şekil 4.14: M23 ampliconu için PCR sonuçları.



Şekil 4.15: M31 ampliconu için PCR sonuçları.

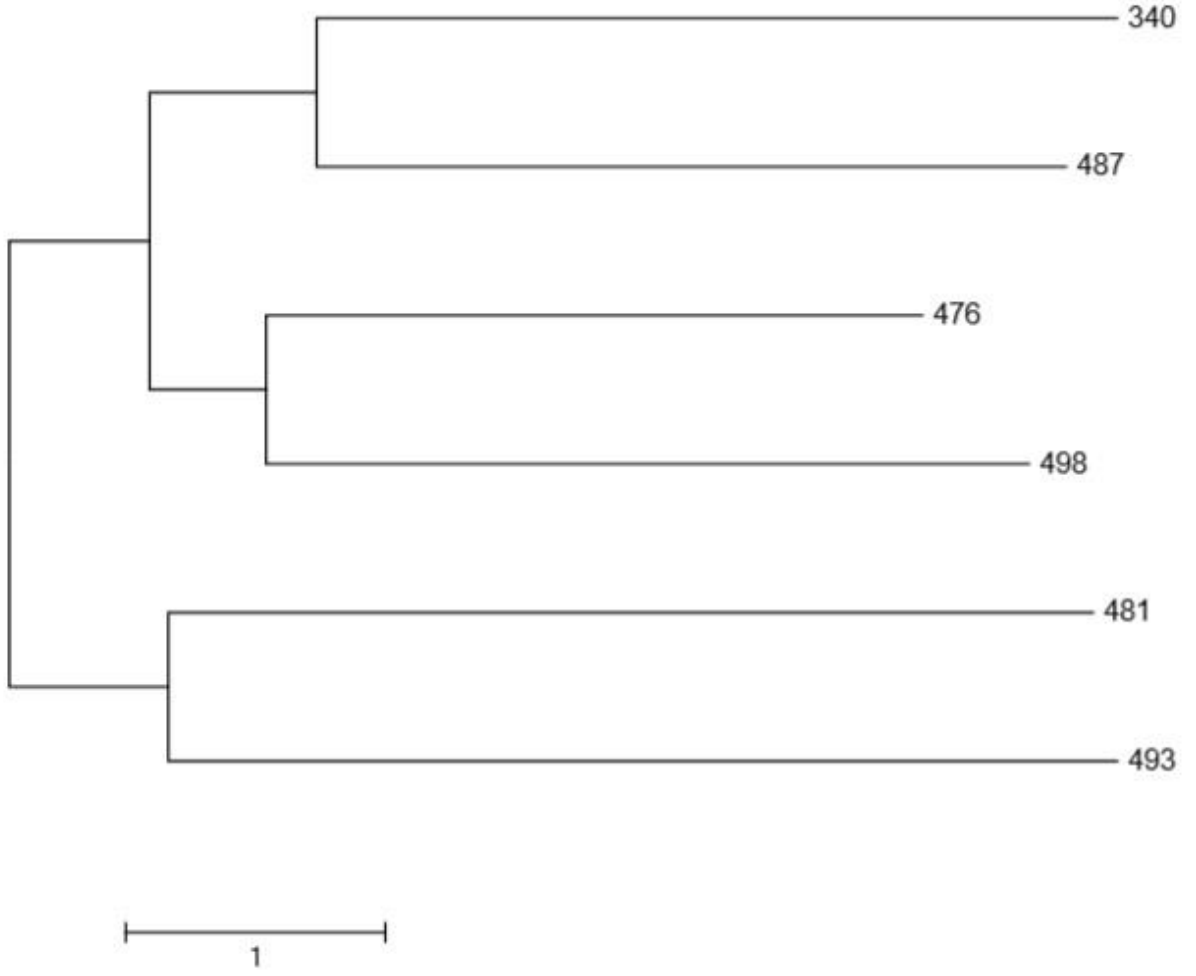


**Şekil 4.16:** M32 ampliconu için PCR sonuçları.

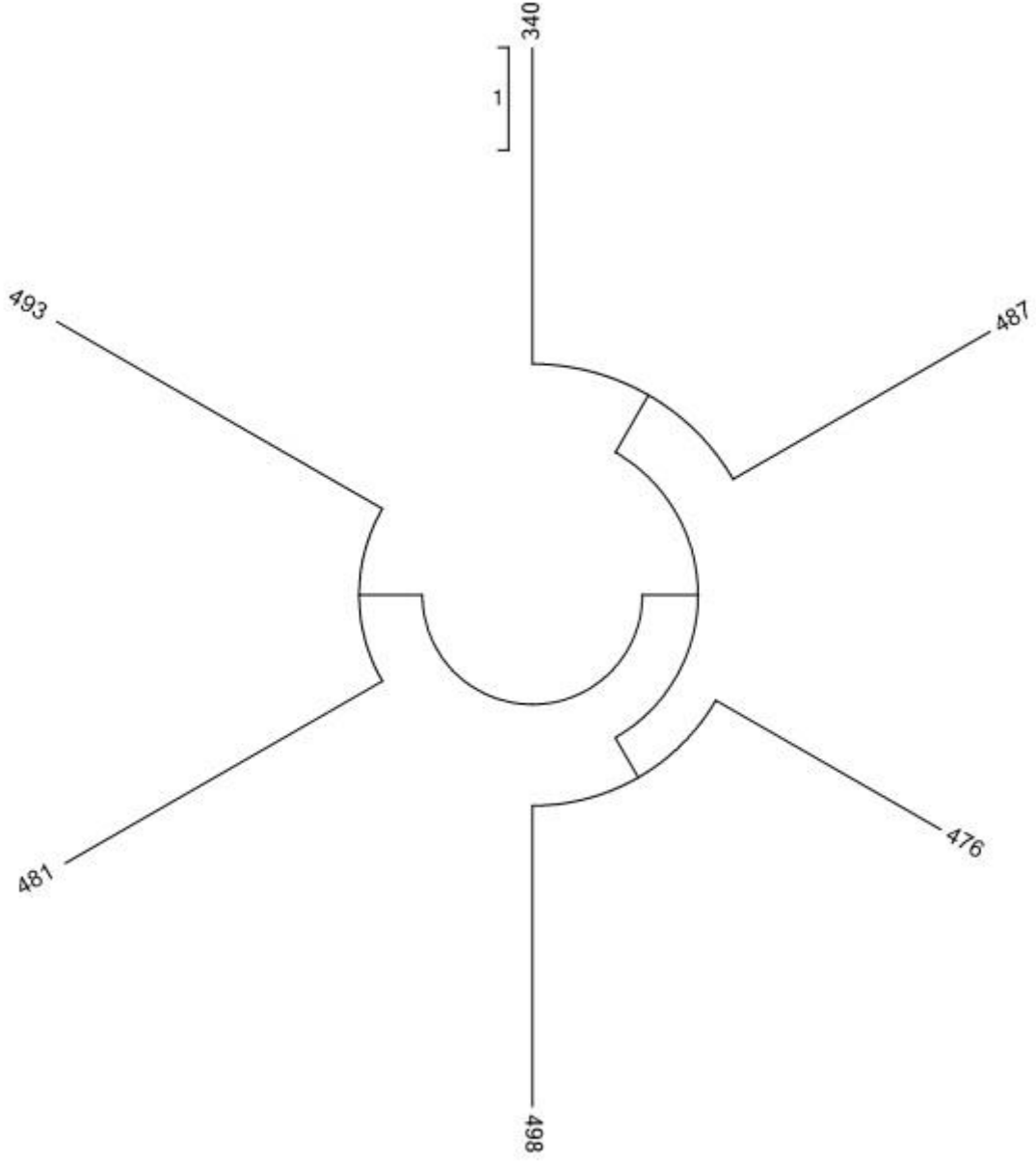
Balıkesir/Antandros Antik Kenti kazısı nekropolünde açılan mezarlarda bulunan insan iskeletlerinden elde edilen örneklerin haplogrupları MitoTool ve mthap araçlar yardımıyla değerlendirilerek örneklerin en fazla benzerlik gösterdikleri haplogruplar belirlendi (Tablo 4.1). Haplogrupları belirlenen antik bireylerin birbirleriyle ve kontrol amaçlı haplogrupları belirlenen Kontrol 1 ve Kontrol 2'nin haplogruplarıyla olan ilişkilerini göstermek amacıyla MEGA7 yazılımı kullanıldı ve "Neighbour-joining" yaklaşımı ile filogenetik ağaçlar çizildi.

**Tablo 4.2:** Haplogrup ve tanımlayıcı markerlar.

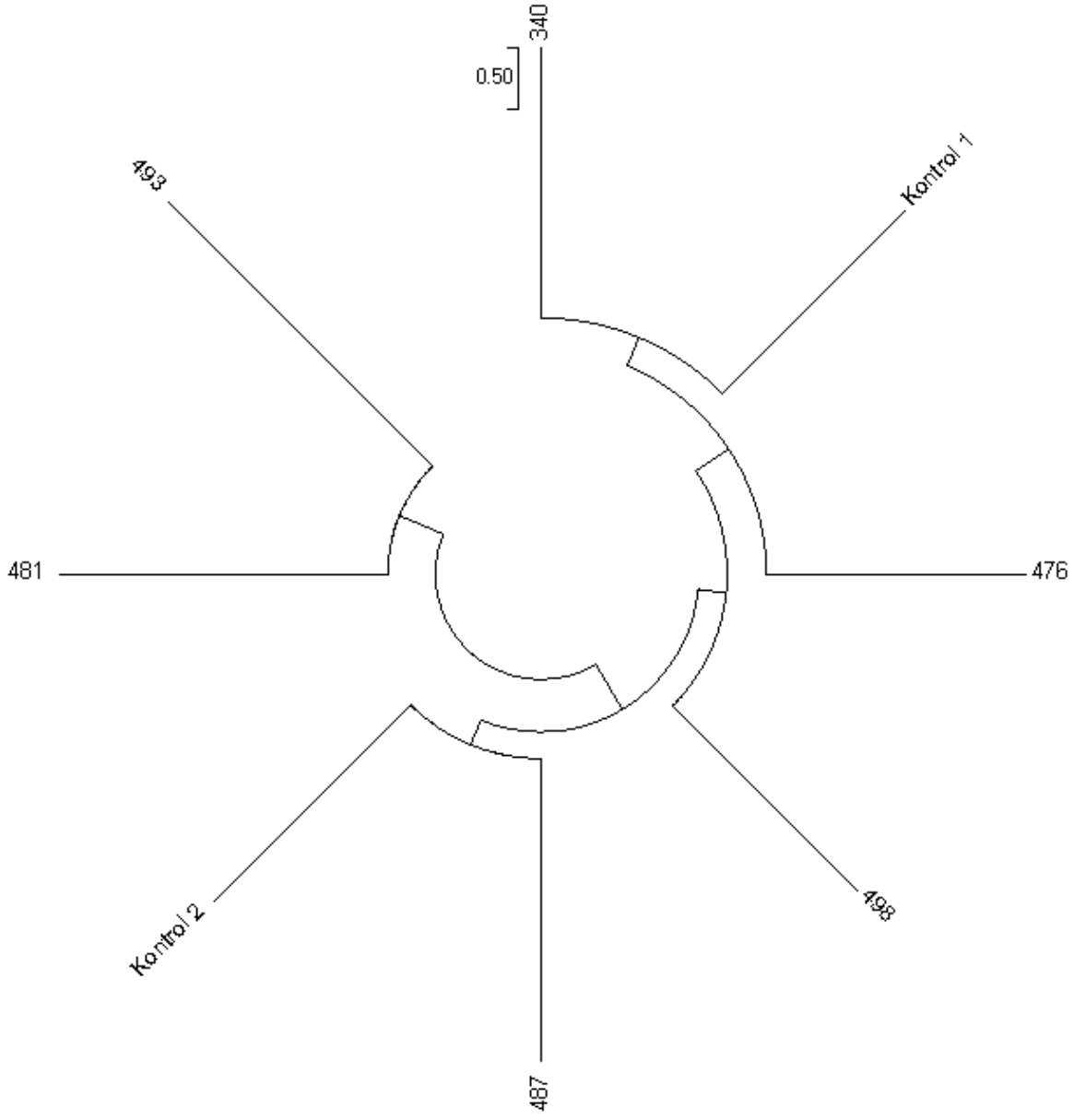
Mezar No (Örnek Adı)	Haplogrup	Tanımlayıcı Marker
498	H2a2a	263G
340	H2a2a	263G
481	H1av1	150T, 263G
487	U5a	16192T, 16256T, 16270T
493	H2a2a1	73G, 150T
476	H1n(T146C)	146C, 263G
Kontrol 1	H1ap1	152C, 263G, 16189C
Kontrol 2	HV8	263G, 16311Ci 16354T



Şekil 4.17: Antik örnekler için çizilen filogenetik ağaç-1.



**Şekil 4.18:** Antik örnekler için çizilen filogenetik ağaç-2.



Şekil 4.19: Kontrol grubu örneklerini de içeren filogenetik ağaç.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, Balıkesir/Antandros Antik Kenti nekropolünden çıkarılan iskeletlerin mtDNA d-loop bölgesinin HV1, HV2 ve HV3 bölgelerinin dizilenmesi ve bu diziler kullanılarak moleküler analizler yapılması hedeflenmiştir. Bu hedefe yönelik olarak, 6 antik bireyin ve kontrol gruplarının DNA izolasyonları yapıldı, mtDNA d-loop bölgelerinin HV1, HV2 ve HV3 bölgeleri dizilendi ve biyoinformatik araçlar kullanılarak haplogrup tayini yapıldı (Tablo 4.2). Haplogrup sonuçlarına bakıldığında, 340 ve 498 no'lu mezarlarından çıkarılan bireylerin her ikisinin de H2a2a, 481 no'lu mezardan çıkarılan bireyin H1av1, 487 no'lu mezarlarından çıkarılan bireyin U5a, 493 no'lu mezarlarından çıkarılan bireyin H2a2a1, 476 no'lu mezarlarından çıkarılan bireyin H1n(T146C) haplogrubuna dahil olabileceği saptandı. Kontrol 1 H1ap1, Kontrol 2 ise HV8 haplogrubuna dahil olabileceği saptandı.

Nekropolden çıkarılan iskeletlerden diş örnekleri toplandı. İskeletlerden özellikle dişlerin toplanmasının nedeni; dişin sert dokusu sayesinde DNA'nın uzun yıllar bozulmadan kalabilmesi ve dişlerin kemiklere oranla kontaminasyona daha az eğilimli olmaları ve kontamine olmuşlarsa da dekontamine edilmelerinin daha kolay olmasıdır (Gilbert ve diğ., 2006). Bazı kaynaklar petröz kemiğinin iç bölgesindeki sementum tabakasının da tıpkı dişte olduğu gibi aDNA elde etmek için iyi bir kaynak olduğunu söylemektedir. 2017 yılında yayımlanan Hansen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, aynı insan kafatasından elde edilen diş kökleri ile petröz kemiğinin, farklı koruma ortamlarındaki DNA korunmasının karşılaştırmalı bir analizi sunulmuştur. Her iki kaynağın da (diş ve petröz kemiğinde sırayla; %16,4 ve %40,0 oranlarında) perietal kafatası kemiğine (ortalama %2,2) göre daha yüksek oranda endojen DNA içerdiği görülmüştür. Örnekten örneğe göre değişkenlik görülebilmesine rağmen, petröz kemiği genel olarak dişin sementumundan daha iyi performans göstermektedir. Çalışmada diş ve petröz kemiği örneklerinin, perietal kafatası kemiğinden ortalama 8 kat daha fazla endojen DNA içerdiği görülmüştür. Örnekleme açısından baktıklarında iyi korunduğu görülen dişlerin (herhangi kırık, delik, çatlak içermeyen) iyi korunduğu görülen petröz kemiklerine göre daha yüksek oranlarda DNA içerdiği görülmüştür. Bu sebeple Hansen ve arkadaşları örnek seçerken öncelikle iyi korunmuş olan dişleri, eğer diş kökleri kötü korunmuşsa da petröz kemiğinin toplanmasını önermektedir. Çalışmada ayrıca kremasyon adı verilen; yakılarak gömülmüş birey mezarlarından toplanan petröz kemiklerinde ölçülebilir düzeyde antik DNA bulunmadığı da belirtilmiştir. Diş ve petröz kemiği örnekleriyle yapılan bu

antik DNA (aDNA) çalışması, bu tez çalışması ile paralel veriler sunmaktadır (Hansen ve diğ., 2017).

Mezarlardan toplanan diş örneklerinin DNA'ları Invisorb Spin Forensic Kit (STRATEC Molecular GmbH, Berlin, Germany, Katalog no: 1034110300) kullanılarak izole edildi ve spektrofotometrik ölçüm yapıldı. Ölçüm sonucunda görülen konsantrasyon ve saflık değerleri ideal aralıklarda çıkmamıştır ancak örneklerin geçmiş döneme ait olmasından dolayı sonuçların bu şekilde çıkması beklendiğinden gözlenen değerler, antik DNA çalışmaları açısından başarılıdır. Örnekler geçmiş dönemlere ait oldukları için DNA'ları zaman içerisinde bozulma ve kırılmalara uğramıştır (Pääbo, 2004).

Ölüm sonrasında DNA'da hasar meydana gelmesi beklenen bir etkidir. Uzun süre toprak altında kalan DNA'da kimyasal ve mikroorganizmalar sayesinde oluşan fiziksel hasarların gözlenmesi aDNA çalışmalarının ortak ve en önemli sorunudur. Diş numuneleri toplanırken kuru olmalarına dikkat edilmelidir, ıslak ya da nemli olan numuneler ağzı kapalı bir kaba konulduklarında; bakterilerin üremesi için ideal bir ortam yaratılmış olacak ve sonuçta mikrobiyal faaliyetler antik DNA'nın bozulmasına neden olacaktır (Yang ve Watt, 2005). Toplanan antik örnekler bakteri ya da mantar DNA'sının bulaşması; spektrofotometre ile ölçülen saflık değerlerinin istenilen hassasiyette çıkmamasına neden olabilir. Bu durumda Pico Green gibi dsDNA'ya bağlanan boyalar kullanılarak daha hassas ve doğru ölçüm sonuçları elde edilebilir (Singer ve diğ., 1997). Ayrıca PCR işlemi esnasında insana özgü primerler kullanılması sayesinde; bakteri ve mantar DNA'sı değil sadece insan DNA'sı çoğaltılmış olur. Bunlara ek olarak saha çalışmalarını gerçekleştiren ekibin neden olduğu günümüz DNA'sı kaynaklı kontaminasyon, aDNA çalışmaları için en temel sorunlardan birisidir. Sampietro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Granollers'de yapılan neolitik döneme ait kazıdan toplanan antik diş örneklerinin toplanması ve laboratuvar çalışmaları yapılması esnasında elle temastan kaynaklı bir günümüz DNA'sı kontaminasyonu olduğu görülmüştür. Klonlanan dizilerin %17,13'ünün özgün olmayan kontamine DNA olduğu gözlenmiştir. Bu araştırma aDNA çalışmalarında antik örnekler yapılan ilk işlemlerin kontaminasyona daha fazla neden olduğunu göstermiştir. Çalışmada aynı zamanda kontamine olmuş DNA'nın bozulmalara daha açık olduğu ve daha kısa sürede bozulmaya uğradığı görülmüştür (Sampietro ve diğ., 2006). Günümüz DNA'sı kaynaklı bir kontaminasyondan kaçınmak için örnek toplama ve laboratuvar çalışması esnasında bazı önlemler alınmalıdır. UV ışık ve çamaşır suyu ile deneyin yapılacağı

alan steril edilmesi, steril kıyafetler ve malzemeler kullanılması, pozitif hava basıncının olması, havalandırmada filtrelerin bulunması daha başarılı bir DNA izolasyonu yapılmasının şansını arttıracaktır (Krause, 2010).

Bu tez çalışmasında, mtDNA'nın d-loop bölgesinin yüksek varyasyon gösteren HV1, HV2 ve HV3 bölgeleri Touchdown PCR metodu ile çoğaltılmıştır. Bu metot, primerlerin bağlanma sıcaklıklarının yüksek sıcaklıkta başlayıp döngüler ilerledikçe azalması ve bu sayede spesifik olarak hedeflenen diziyeye bağlanması esasına dayanır (Don ve diğ., 1991). Primerlerin bağlanma etkinliği yüksek olduğu için bu tez çalışmasında, bu yöntem seçilmiştir. PCR işlemi için ilk olarak 12 adet primer tasarlandı ve toplam 6 adet midi amplikon çoğaltıldı (Şekil 3.1). Uzun süre toprakta bekleyen aDNA'da zaman içerisinde kırıklar ve kayıplar olduğu için nispeten büyük DNA parçalarını çoğaltan bu 12 primer ile yapılan denemede sınırlı sayıda midi amplikon çoğaltılabildi. Bu nedenle çoğaltılması hedeflenen HV1, HV2 ve HV3 bölgelerinin çoğaltılabilmesi için daha küçük DNA parçalarını (mini amplikonlar) çoğaltacak 20 adet primer tasarlandı ve 10 adet mini amplikon çoğaltıldı (Şekil 3.2). Midi ve mini amplikonların belirlenmesi ve primerlerin tasarlanması; bozulmuş örneklerin mtDNA kontrol bölgelerinden daha verimli sonuçlar elde edilebilmesi için Kim ve arkadaşları tarafından optimize edilen yöntem kullanılarak yapıldı. Uzun süre olumsuz çevre koşullarına maruz kalan antik örneklerin DNA'larının zamanla bozulduğu ve ciddi şekilde parçalandığı bilindiğinden bu örneklerden istenilen spesifik mtDNA bölgelerinin çoğaltılabilmesi için nispeten kısa parçaların çoğaltılmasının daha başarılı olacağını düşünen Kim ve arkadaşları, yeni bir yöntem optimize etmişlerdir. Kore Savaşı şehitlerinin kemiklerinden DNA izole edilmiş, 13 midi ve mini amplikonu çoğaltacak primerler belirlenmiş ve HV1, HV2 ve HV3'ün tamamının dizilenmesi için zemin hazırlanmıştır (Kim ve diğ., 2013).

PCR ile çoğaltılan amplikon dizileri PİYA Biyoteknoloji LTD. ŞTİ. tarafından yapıldı. Antik örnekler ile kontrol grubunun haplogrupları belirlendi, MEGA7 yazılımı kullanılarak "Neighbour-joining" yaklaşımı ile filogenetik ağaçlar çizilerek bireylerin haplogruplarının birbirleriyle ilişkileri gösterildi (Şekil 4.17 ile 4.19 arası). Neighbour-joining, mesafe temelli evrimsel ağaç çizim yöntemlerinden biridir (Allmer, 2012). Saitou ve Nei tarafından 1987 yılında ortaya konulmuştur (Saitou ve Nei, 1987). Kontrol grubu ile antik örneklerin haplogruplarının farklı çıkması günümüz DNA'sı kaynaklı bir kontaminasyonun olmadığını



göstermektedir. Haplogrupların tespiti için kullanılan antik bireylere ait dizilerin kırık ve kayıp içermesinden dolayı en muhtemel haplogruplar tespit edilmiştir.

Bu tez çalışmasında kullanılan yöntemlere benzer yöntemler kullanılan Kühn ve arkadaşlarının çalışmasında; Almanya'nın Bavyera eyaletindeki Freising şehri yakınlarında konumlanan Neolitik bir yerleşim alanı olan Ziegelberg'de 2003 yılında 6 adet sığır kemiği bulunmuştur. Kühn ve arkadaşları bulunan bu erken dönem sığır kemiklerinden aDNA izolasyonu yapmış, Touchdown PCR yöntemi ile mtDNA d-loop bölgelerini çoğaltmış ve dizilemiştir. Karbon 14 metodu ile antik sığırların hangi çağa ait olduğu tespit edilmiştir ve evcil sığırların günümüzden en az 7000 yıl önce Bavyera'nın güneyine ulaştığı ortaya konmuştur. Erken dönem neolitik büyükbaş hayvanların modern ırklarla yakın genetik bağlarının anlaşılması için Neighbour-joining metodu kullanılarak bir ağaç çizmiştir. Antik sığırların Avrupa ırklarına yakın kümelerde olduğu, yaban öküzüyle arasında belirgin bir uzaklık olduğu görülmüştür (Kühn ve diğ., 2005).

Bu araştırmada belirlenen haplogrup sonuçlarına göre, 340 ve 498 no'lu bireylerin H2a2a, 481 no'lu bireyin H1av1, 487 no'lu bireyin U5a, 493 no'lu bireyin H2a2a1, 476 no'lu bireyin H1n(T146C) haplogrubuna dahil olabileceği saptandı (Tablo 4.2). Günümüz DNA'sının kontrolü için dizilenen haplogrupların H1ap1 ve HV8 olduğu tespit edildi.

H haplogrubu günümüzden yaklaşık 25- 30 bin yıl önce HV haplogrubundan kökenlenmiştir, Avrupa'da yaygın bir haplogruptur, günümüz Avrupa popülasyonunun yaklaşık olarak %40'ı bu gruba aittir. Son Buzul Maksimum'undan (Last Glacial Maximum-LGM) hemen önce Asya'da kökenlenmiştir (Achilli ve diğ., 2004). H'nin bir subhaplogrubu olan H1, Batı Avrupa'nın H soylarının yaklaşık yarısını temsil eden Avrupa'daki en yaygın alt gruptur. Baklar'ın %27,8'i, Fransa, Britanya Adaları, Alpler ve Doğu Avrupa'nın %10'undan fazlası ve neredeyse tüm kıtanın %5'inden fazlası bu gruptadır. H1'in yaklaşık olarak 22.500 yıl önce ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (Roostalu ve diğ., 2007). Batı Asya'dan kökenlendiği ve Kuzey Avrupa ve Batı Afrika'ya yayılmıştır. H2a2a haplogrubunun 5.000 ile 9.100 yıl önce ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Orta Asya'dan kökenlenmiştir, Avrupa ve Batı Asya'ya yayılmıştır. H2a2a1 haplogrubunun 1.700 ile 5.900 yıl önce ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. H1av1 haplogrubunun 800 ile 4.700 yıl önce ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. H1n haplogrubunun 7.400 ile 10.400 yıl önce ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. U5a haplogrubunun 50.000 ile 65.500 yıl önce ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. U5a'nın üst

haplogrubu olan U5'in Batı Avrasya'da Mezolitik dönemde yüksek frekansta bulunduğu saptanmıştır (Brandt, Szecsenyi-Nagy, Roth, Alt, & Haak, 2014). 487 no'lu mezarda tespit edilen U5a haplogrubu Avrupa'daki antik kalıntılarda bulunan en eski mtDNA haplogruplarından birisidir. (Behar ve diğ., 2012).

Antandros Antik Kenti kereste ve tersaneleriyle ünlüdür ve konumu itibariyle yıllar boyunca farklı uygarlıklara ev sahipliği yapmış ve bu antik kent genellikle gemi yapımıyla adından bahsettirmiştir. Bu kenti işgal eden uygarlıklardan dolayı mezar tipi ve ölü gömme şekilleri genellikle farklılıklar göstermektedir. Farklı uygarlıkların kökenlendikleri haplogrupların da farklı olabileceği göz önünde bulundurulduğunda tez çalışmasında bulunan haplogruplar antik kentin tarihini destekler niteliktedir.

Bu çalışmada U5a haplogrubunun tespit edilmesinin; Antandros Antik Kenti'nin arkeologların tarihlendirmesinden daha eskiye dayanan bir yerleşim alanı olabileceğine dair bir bulgu niteliğinde olduğu düşünülmektedir.

Bu tez çalışması Anadolu uygarlıklarının kökenlerinin ve göç haritalarının belirlenmesi açısından bölgede yapılan ilk aDNA çalışmalarından biridir. Arkeoloji ve antropoloji alanlarına destekleyici veriler sunması açısından disiplinler arası çalışmaları teşvik edici nitelikte olmasından dolayı öncü ve değerli bir çalışmadır.

## KAYNAKLAR

- Achilli, A., Rengo, C., et al., 2004, The Molecular Dissection of mtDNA Haplogroup H Confirms That the Franco-Cantabrian Glacial Refuge Was a Major Source for the European Gene Pool, *American Journal of Human Genetics*, 75, 910-918.
- Adcock, G. J., Dennis, E. S., et al., 2001, Mitochondrial DNA sequences in ancient Australians: Implications for modern human origin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 16;98(2), 537-42.
- Akış, I., 2014, Antik DNA Çalışmaları ve Türk, *Journal of Cell and Molecular Biology*, 12:(1&2), 1-9.
- Alberts, B., Johnson, A., et al., 2002, *Molecular Biology of the Cell 4th edition*, Garland Science, New York.
- Allmer, J., 2012, *Biyoenformatik I Dizi Kıyaslamaları*, Nobel Yayıncılık, İstanbul.
- Anderson, S., Bankier, A. T., et al., 1981, Sequence and organization of the human mitochondrial genome, *Nature*, 290, 457-465.
- Behar, D. M., van Oven, M., et al., 2012, A “Copernican” reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root, *American Journal of Human Genetics*, 90(4), 675-684.
- Bollongino, R., Tresset, A. and Vigne, J., 2008, Environment and excavation: Pre-lab impacts on ancient DNA analyses, *Comptes Rendus Palevol*, 7, 91-98.
- Brandstatter, A., Niederstatter, H., & Parson, W., 2004, Monitoring the inheritance of heteroplasmy by computer-assisted detection of mixed basecalls in the entire human mitochondrial control region, *International Journal of Legal Medicine*, 118, 47-54.
- Brandt, G., Szecsenyi-Nagy, A., et al., 2014, Human paleogenetics of Europe-The known knowns and the known unknowns, *Journal of Human Evolution*, 1-20.
- Burger, J., Hummel, S., Hermann, B., & Henke, W., 1999, DNA preservation: a microsatellite-DNA study on ancient skeletal remains, *Electrophoresis*, 20(8), 1722-8.
- Cano, R., Poinar, H., et al., 1993, Amplification and sequencing of DNA from a 120-135 million year old weevil, *Nature*, 363, 536-538.
- Caramelli, D., Lalueza-Fox, C., et al., 2003, Evidence for a genetic discontinuity between Neandertals and 24,000-year-old anatomically modern Europeans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(11), 6593-6597.
- Carelli, V., Achilli, A., Valentino, M. L., et al., 2006, Haplogroup effects and recombination of mitochondrial DNA: novel clues from the analysis of Leber hereditary optic neuropathy pedigrees. *American Journal of Human Genetics*, 78(4), 564-74.

- Cavalli-Sforza, L., 1994, *The History and Geography of Human Genes*, Princeton University Press.
- Cooper, A., 1994, *DNA from museum specimens*, Ancient DNA, In: Herrmann, B. & Hummel S. (ed), Springer-Verlag, New York, 49–165.
- Cooper, A., 1997, Ancient DNA: how do you really know when you have it? *American Journal of Human Genetics*, 60,1001-1002.
- Cooper, A., Mourer-Chauvire , C., et al., 1992, Independent origins of New Zealand moas and kiwis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 89, 8741-44.
- Cooper, A. and Haak, W., 2010, *Sampling Guide*, 05 26, [https://www.adelaide.edu.au/acad/images/aDNASampling\\_guide2010.pdf](https://www.adelaide.edu.au/acad/images/aDNASampling_guide2010.pdf), [2018].
- Cooper, A. and Poinar, H., 2000, Ancient DNA: Do it right or not at all, *Science*, 289, 530-531.
- Cooper, A., Lalueza-Fox, C., et al., 2001, Complete mitochondrial genome sequences of two extinct moas clarify ratite evolution, *Nature*, 409, 704-7.
- Daansgaard, W., 1993, Evidence for general instability of past climate from a 250-kry ice-core record, *Nature*, 218-220.
- Dabney, J., Meyer, M., et al., 2013, Ancient DNA Damage, *Cold Spring Harbor Perspective Biology*, 1-7.
- Don, R. H., Cox, P. T., et al., 1991, Touchdown PCR to circumvent spurious priming during gene aplification, *Nucleic Acids Research*, 19, 4008.
- Eduardo, R. P., et al., 2007, An enhanced MITOMAP with a global mtDNA mutational phylogeny, *Nucleic Acids Research*, 35, 823-828.
- Franklin, R. E. and Gosling, R. G., 1953, Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate, *Nature*, 171(4356), 740-741.
- Gilbert , M. T., Hansen, A. J., et al., 2006, Insights into the processes behind the contamination of degraded human teeth and bone samples with exogenous sources of DNA, *Int J Osteoarchael*, 16,156–164.
- Gilbert, M. T., Rudbeck, L., et al., 2005, Biochemical and physical correlates of DNA contamination in archaeological human bones and teeth excavated at Matera, Italy, *Journal of Archaeological Science*, 32, 785–793.
- Gugerli, F., Parducci, L., et al., 2005, Ancient plant DNA: review and prospects, *New Phytologist*, 166, 409–418.
- Haddrath, O. and Baker, A., 2001, Complete mitochondrial DNA genome sequences of extinct birds: ratite phylogenetics and the vicariance biogeography hypothesis, *Proceedings of the Royal Society of London. Series B*, 268, 939-45.

- Hagelberg, E., Hofreiter, M., et al., 2015, Ancient DNA: The first three decades. *Philosophical transactions of the Royal Society of London, B*, 370(1660), 20130371.
- Hansen, H. B., et al., 2017, Comparing Ancient DNA Preservation in Petrous Bone and Tooth Cementum, *Public Library of Science*, 12(1), e0170940.
- Higuchi, R., et al., 1984, DNA sequences from the quagga, an extinct member of the horse family, *Nature*, 312, 282–284.
- Hillson, S., 2005, *Teeth*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Hoeijmakers, J. H., 2001, Genome maintenance mechanisms for preventing cancer, *Nature*, 411, 366-374.
- Hofreiter, M., et al., 2001, Ancient DNA, *Nature Reviews Genetics*, 2, 353-359.
- Hofreiter, M., 2006, Nuclear gene indicates coatcolor polymorphism in mammoths, *Science*, 313, 62.
- Hofreiter, M., 2007, A melanocortin 1 receptor allele suggests varying pigmentation among Neanderthals, *Science*, 318, 1453-1455.
- Holland, M. M. and Parsons, T., 1999, Mitochondrial DNA Sequence Analysis - Validation and Use for Forensic Casework, *Forensic Science Review*, 11(1), 21-50.
- Hummel, S., 2003, *Ancient DNA Typing: Methods, Strategies and Applications*, Springer, Berlin, ISBN 978-3-662-05050-7.
- Hunter, D. and Whitten, P., 1993, Finding Anthropology. In: Introduction to Anthropology, *New York: Harper Collins College Publishers*, 3–8.
- Ingman, M., et al., 2000, Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans, *Nature*, 408, 708-713.
- Kefi, R., 2011, Ancient DNA Investigations: A Review on Their Significance in Different Research Fields, *International Journal of Anthropology*, 4, 61 - 76.
- Kim, N., et al., 2013, Modified Midi-and Mini-Multiplex PCR Systems for Mitochondrial DNA Control Region Sequence Analysis in Degraded Samples, *Journal of forensic science*, 58(3), 738-743.
- Kong, Q. P., 2003, Phylogeny of East Asian mitochondrial DNA lineages inferred from complete sequences, *American Journal of Human Genetics*, 671-676.
- Korbie, D. and Mattick, J., 2008, Touchdown PCR for increased specificity and sensitivity in PCR amplification, *Nature Protocols*, 1452-1456.
- Kottak, C. P., 2014, *Antropoloji: İnsan Çeşitliliğinin Önemi*, De Ki Yayınları, Ankara.

- Krause, J., 2010, From genes to genomes: What is new in ancient DNA?, *Mitteilungen der Gesellschaft für urgeschichte*, 11-33.
- Krebs, J. E., et al., 2012, *Lewin's Genes XI.*, Jones ve Bartlett Learning.
- Krings, M., et al., 1997, Neanderthal DNA sequences and the origin of modern human, *Cell*, 90, 19-30.
- Kühn, R., et al., 2005, Close genetic relationship of early Neolithic cattle from Ziegelberg (Freising, Germany) with modern breeds, *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 36–44.
- Lambert, D., et al., 2002, Rates of evolution in ancient DNA from Adelie penguins, *Science*, 295, 2270-73.
- Macaulay, V., 2005 Single, rapid coastal settlement of Asia revealed by analysis of complete mitochondrial genomes, *Science*, 1034-1036.
- Manfredi, G., et al., 1997, The fate of human sperm-derived mtDNA in somatic cells, *American Journal of Human Genetics*, 61(4), 953–960.
- Mullis, K. B., 1987, *US California, Patent No: 4,683,202.*
- O'Rourke, et al., 2000, Ancient DNA studies in physical anthropology, *Annual Review of Anthropology*, 29, 217–242.
- Ovchinnikov, et al., 2000, Molecular analysis of Neanderthal DNA from the northern Caucasus, *Nature*, 30-404(6777), 490-3.
- Pääbo, S., 2007, Neanderthals in central Asia and Siberia, *Nature*, 449, 902-904.
- Pääbo, S., 1985, Molecular cloning of ancient Egyptian mummy DNA, *Nature*, 314, 644–645.
- Pääbo, S., 1989, Ancient DNA; extraction, characterization, molecular cloning and enzymatic amplification, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1939–1943.
- Pääbo, S., 2004, Genetic analyses from ancient DNA, *Annual Review of Genetics*, 38, 645-79.
- Pääbo, S., 2006, Multiplex amplification of the mammoth mitochondrial genome and the evolution of Elephantidae, *Nature*, 439, 724-727.
- Pääbo, S., 2010, Method Computational challenges in the analysis of, *Genome Biology*, 11, R47.
- Pääbo, S., 2014, *Neanderthal Man: In Search of Lost Genomes 1b*, Basic Books, New York.
- Pääbo, S., et al., 1988, Mitochondrial DNA sequences from a 7000 year old brain, *Nucleic Acids Res*, 16, 9775-9787.
- Pakendorf, B. and Stoneking, M., 2005, Mitochondrial DNA and human evolution, *Annual Reviews of Genomics and Human Genetics*, 6, 165–83.

- Parducci, L., et al., 2005, Ancient DNA from pollen: a genetic record of population history in Scots pine, *Mol Ecol*, 14, 2873–2882.
- Park, M., 2013, *Biological Antropology, 7th Edition*, McGraw-Hill.
- Poinar, H. N., et al., 1998 Molecular coproscopy: Dung and diet of the extinct ground sloth *Nothrotheriops shast*, *Science*, 281, 402–406.
- Poinar, H. N., et al., 1993, DNA from an extinct plant, *Nature*, 363, 677.
- Polat, G., 2002, Antandros 2001 Kazıları, 24. Kazı Sonuçları Toplantısı, 2. Cilt, Ankara, 21-30.
- Polat, G. ve Polat, Y., 2003, “Antandros 2002 Yılı Kazıları. 25. Kazı Sonuçları Toplantısı, 1. Cilt, Ankara, 453-462.
- Polat, G. ve Polat, Y., 2007, *Antandros Nekropolü 2001-2006 Yılları Ön Rapor*, İzmir: Ege Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Yayınları.
- Renfrew, C., 2001, From Molecular Genetics to Archaeogenetics, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(9), 4830–4832.
- Renfrew, C., 2003, *Archaeogenetics: Towards a population prehistory of Europe*, Archaeogenetics: DNA and the population Prehistory of Europe, In: Boyle, K. and Renfrew, C. (ed.), McDonald Institute for Archaeological Research, Cambridge.
- Richards, M., 1998, Phylogeography of mitochondrial DNA in western Europe, *Annals of Human Genetics*, 62, 241–260.
- Rohland, N. and Hofreiter, M., 2007, Ancient DNA extraction from bones and teeth, *Nature Protocol*, 2, 1756-1762.
- Rollo, F., et al., 1988, Short but faithful pieces of ancient DNA, *Nature*, 774.
- Rollo, F., et al., 1994, *DNA and RNA from ancient plant seeds*, Ancient DNA, In: B. Herrmann, and S. Hummel (ed), 218–236, Springer-Verlag, New York.
- Roostalu, et al., 2007, Origin and Expansion of Haplogroup H, the Dominant Human Mitochondrial DNA Lineage in West Eurasia: The Near Eastern and Caucasian Perspective, *Molecular Biology and Evolution*, 436–448.
- Saitou, N. and Nei, M., 1987, The Neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees, *Molecular Biology and Evolution*, 406-425.
- Sameer, A. S., et al., 2014, Mismatch repair pathway: molecules, funtions, and role in colorectal carcinogenesis, *European Journal of Cancer Prevention*, 23(4), 246-57.
- Sampietro, M. L., et al., 2006, Tracking down Human Contamination in Ancient Human Teeth, *Molecular Biology and Evolution*, 23(9), 1801–1807.
- Schoede, H. E., 1991, *Orale Structurbiologie*, Thime, Stuttgart.

- Schulz, H., 1998, Correlation between Arabian Sea and Greenland climate oscillations of the past 110.000 years, *Nature*, 54-57.
- Serre, D., et al., 2004, No evidence of Neanderthal contribution mtDNA contribution to early humans, *PLOS Public Library of Science Biology*, 2, 313-317.
- Shapiro, B., 2013, *Ancient DNA*, The Princeton Guide to Evolut, In: Losos, J. B., (ed), 475-481, Princeton University Press.
- Shapiro, B. and Hofreiter, M., 2012, *Ancient DNA Methods and Protocols*, Humana Press, New York.
- Shapiro, B. and Hofreiter, M., 2014, A paleogenomic perspective on evolution and gene function: new insights from ancient DNA, *Science*, 24, 343.
- Singer, V., et al., 1997, Characterization of PicoGreen reagent and development of a fluorescence-based solution assay for doublestranded DNA quantitation, *Anal Biochem*, 228-238.
- Sokal, R. R., 2001, Archaeogenetics: DNA and the Population Prehistory of Europe, *American Journal of Human Genetics*, 69(1), 243–244.
- Stone, A. C., 2008, *DNA analysis of archaeological remains*, Biological Anthropology of the Human Skeleton, 2nd edition, In: Katzenberg, M. A. & Saunders, S. R. (ed.), John Wiley and Sons Inc., New Jersey, 461–483.
- Stout, S. D., 1978, Histological Structure and its preservation an ancient bone, *Curr Anthropol*, 19(3), 601–604.
- Swindler, D. R., 2002, *Dental Anatomy*, Primate Dentition, In: Swindler, D. R., (ed), 12-20, CambridgeUniversity Pres.
- Temizkan, G., 2014, *Moleküler Genetik*, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.
- Thomas, R., et al., 1989, DNA phylogeny of the extinct marsupial wolf, *Nature*, 465-467.
- Thomas, W., et al., 1990, Spatial and temporal continuity of kangaroo rat populations shown by sequencing mitochondrial DNA from museum specimens, *Journal of Molecular Evolution*, 31, 101-112.
- Torrioni, A., 1993, Asian Affinities and Continental Radiation of the Four Founding Native American mtDNAs, *American Journal of Human Genetics*, 53, 563-590.
- Tuross, N., 1994, The biochemistry of ancient DNA in bone, *Experientia*, 50, 530–535.
- Uhri, A., 2006, *Batı Anadolu erken tunç çağı ölü gömme gelenekleri*, T.C. Ege Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Doktora tezi.
- Ünlütürk, Ö., 2015, Olay yerine adli arkeolojik yaklaşım ve gömü tipinin önemi, *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Antropoloji dergisi*, 30, 61-74.



- van Oven, M. and Kayser, M., 2008, Updated Comprehensive Phylogenetic Tree of Global Human Mitochondrial DNA Variation, *Human Mutation*, 29(1039), 386-394.
- Wallace, D. C., 1994, Mitochondrial DNA sequence variation in human evolution and disease, *Proc Natl Acad Sci USA*, 91(19), 8739–8746.
- Watson, J. D. and Crick, H. F., 1953, Molecular Structure of Nucleic Acids, *Nature*, 171, 737-738.
- White, T. D., e al., 2012, Human Osteology, 3th, *Academic Press*, San Diego.
- Wisely, S. M., et al., 2004, A technique for sampling ancient DNA that minimizes damage to museum specimens, *Conserv Genet*, 5, 105–107.
- Yağız, K., 2003, *Antandros Melis Nekropolisi Ölü Gömme Adetleri*, İzmir: Ege Üniversitesi, Lisans Tezi.
- Yağız, K., 2005, *Antandros Urneleri*, İzmir: Ege Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi.
- Yağız, K., 2009, Antandros nekropolisi hellenistik dönem mezar tipleri, *Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 2(2), 136-144.
- Yang, et al., 2005, Contamination Controls when Preparing Archaeological Remains for Ancient DNA Analysis, *Journal of Archaeological Science* , 32, 331–336.

**EKLER****EK 1. 340 No'lu Bireyin Dizi Sonucu**

TCAACTATCACACATCAACTGCAACTCCAAAGCCACCCCTCACCCACTAGGATAC  
 CAACAAACCTACCCACCCTTAACAGTACATAGTACATAAAGCCAAGAGTGCTACT  
 CTCCTCGCTCCGGGCCATAAACACTTGGGGGTAGCTAAAGTGAAGTGTATCCGAC  
 ATCTGGTTCCTACTTCAGGGTCATAAAGCCTAAATAGCCCACACGTTCCCCATACT  
 TACTAAAGTGTGTTAATTAATTAATGCTTGTAGGACATAATAATAACAATTGAAT  
 GTCTGCACAGCCGCTTTCCACACAGACATCATAACTAATCTCATCAATACAACCC  
 CCGCCCATCCTACCCAGCACACACACACCCGCTGCTAACCCCATACCCCGAACCAA  
 CCAAACCCCAAAGACACCCCCACAGTTTATGTAGCTTACCTCCTCAAAGCAATA  
 CACTGAAAA

**EK 2. 476 No'lu Bireyin Dizi Sonucu**

AGTACAGCAATCAACCCTCAACTATCACACATCAACTGCAACTCCAAAGCCACCC  
 CTCACCCACTAGGATACCAACAAACCTACCCACCCTTAACAGTACATAGTACATA  
 AAGCCTCAAATCCCTTCTCGTCCCATGGATGACCCCCCTCAGATAGGGGTCCCTT  
 GACCACCATCCTCAAGTGCTACTCTCCTCGCTCCGGGCCATAAACACTTGGGGGT  
 AGCTAAAGTGAAGTGTATCCGACATCTGGTTCCTACTTCAGGGTCATAAAGCCTA  
 AATAGCCCACACGTTCCCTGCGAGACGCTGGAGCCGGAGCACCCCTATGTCGCAGT  
 ATCTGTCTTTGATTCTGCCCCATCCTATTATTTATCGCACCTACGTTCAATATTAC  
 AGGCGAACATACTTACTAAAGTGTGTTAATTAATTAATGCTTGTAGGACATAATA  
 ATAACAATTGAATGTCTGCACAGCCGCTTTCCACACAGACATCATAGCACACACA  
 CACCGCTGCTAACCCCATACCCCGAACCAACCAAACCCCAAAGACACCCCCACA  
 GTTTATGTAGCTTACCTCCTCAAAGCAATACACTGAAA

**EK 3. 481 No'lu Bireyin Dizi Sonucu**

AGCCATTTACCGTACATAGCACATTACAGTCAAATCCCTTCTCGTCCCATGGATG  
 ACCCCCCTCAGATAGGGGTCCCTTGACCACCATCCTCAGTGCTACTCTCCTCGCTC  
 CGGGCCATAAACACTTGGGGGTAGCTAAAGTGAAGTGTATCCGACATCTGGTTCC  
 TACTTCAGGGCCATAAAGCCTAAATAGCCCACACGTTCCCTGCGAGACGCTGGAG  
 CCGGAGCACCCCTATGTCGCAGTATCTGTCTTTGATTCTGCCTCATTCTATTATT

ATCGCACCTACGTTCAATATTACAGGCGAACATACTTACTAAAGTGTGTTAATTA  
 ATTAATGCTTGTAGGACATAATAATAACAATTGAATGTCTGCACAGCCGCTTTCC  
 ACACAGACATCATAACGCCATCCTACCCAGCACACACACACACCGCTGCTAACCCCA  
 TACCCCGAACCAACCAAACCCCAAAGACACTAA

**EK 4. 487 No'lu Bireyin Dizi Sonucu**

TTGGGTACCACCCAAGTATTGACTCACCCATCAACAACCGCTATGTATTTTCGTAC  
 ATTACTGCCAGCCACCATGAATATTGTACGGTACCATAAATACTTGACCACCTGT  
 AGTACATAAAAACCCAATCCACATCAAAAACCCCTCCTCATGCTTACAAGCAAGT  
 ACAGCAATCAACCCTCAACTATCACACATCAACTGCAACTCCAAAGTCACCCCTC  
 ACCATTAGGATACCAACAAACCTACCCACCCTAACAGTACATAGTACATAAAG  
 CCATTTACCGTACATAGCACATTACAGTCAAATCCCTTCTCGTCCCCATGGATGAC  
 CCCCCTCAGATAGGGGTCCCTTGACCACCATCCTCCGTGAAATCAATATCCCGCA  
 CAAGAGTGCTACTCTCCTCGCTCCGGGCCATAAACACTTGGGGGTAGCTAAAGTG  
 AACTGTATCCGACATCTGGTTCCTACTTCAGGGTCATAAAGCCTAAATAGCCAC  
 ACGTTCCCCTTAAATAAGACATCACGATGGATCACTGCACGCGATAGCATTGCGA  
 GACGCTGGAGCCGGAGCACCCCTATGTCGCAGTATCTGTCTTTGATTCTGCCTCAT  
 CCTATTATTTATCGCACCTACGTTCAATATTACAGGCGAACATACTTACTAAAGTG  
 TGTTAATTAATTAATGCTTGTAGGACATAATAATAACAATTGAATGTCTGCACAG

**EK 5. 493 No'lu Bireyin Dizi Sonucu**

GCCATTTATCGTACATACGCACATTACACGTCAAATCCCTTCTCGTCCCCATGGAT  
 GACCCCTCAGATAGGGGTCCCTTGACACCATCCTCCGTGAAATCAATATCCCG  
 CACAAGAGTGCTACTCTCCTCGCTCCGGGCCATAAACACTTGGGGGTAGCTAAAG  
 TGAAGTGTATCCGACATCTGGTTCCTACTTCAGGGTCATAAAGCCTAAATAGCCC  
 ACACGTTCCCCTTAAATAAGACATCACGATGGATCACCAAGGGGGGTGTGCACGC  
 GATAGCATTGCGAGACGCTGGAGCCGGAGCACCCCTATGTCGCAGTATCTGTCTTT  
 GATTCTGCCTCATTCTATTATTTATCGCACCTACGTTCAATATTACAGGCGAACA  
 TACTTACTAAAGTGTGTTAATTAATTAATGCTTGTAGGACATAATAATAACAATT  
 GAATGTCTGCACCCTCCCACTCCCTACTACTAATCTCATCAATACAACCCCGCCC  
 ATCCTACCCAGCACACACACACCCGCGG

**EK 6. 498 No'lu Bireyin Dizi Sonucu**

CAACCCTCAACTATCACACATCAACTGCAACTCCAAAGCCACCCCTCACCCACTA  
 GGATACCAACAAACCTACCCACCCTTAACAGTACATAGTACATAAAGCCAAAGTT  
 GTTGCAGAGACGCTGGAGCCGGAGCACCCCTATGTCGCAGTATCTGTCTTTGATTCC  
 TGCCTCATCCTATTATTTATCGCACCTACGTTCAATATTACAGGCGAACATACTTA  
 CTAAAGTGTGTTAATTAATTAATGCTTGTAGGACATAATAATAACAATTGAATGT  
 CTGCACAGCCGCTTTCCACACAGACATCATATACTACTAATCTCATCAATACAAC  
 CCCGGCCCATCCTACCCAGCACACACACACCCGCTGCTAACCCCATACCCCGAACC  
 AACCAAACCCCAAAGACACCCCCACAGTTTATGTAGCTTACCTCCTCAAAGCAA  
 TACTGAAA

**EK 7. Kontrol 1'in Dizi Sonucu**

ATTTGGGTACCACCCAAGTATTGACTCACCCATCAACAACCGCTATGTATTTTCGTA  
 CATTACTGCCAGCCACCATGAATATTGTACGGTACCATAAATACTTGACCACCTG  
 TAGTACATAAAAACCTCAATCCACATCAAAACCCCTCCCCATGCTTACAAGCAAG  
 TACAGCAATCAACCCTCAACTATCACACATCAACTGCAACTCCAAAGCCACCCCT  
 CACCCACTAGGATACCAACAAACCTACCCACCCTTAACAGTACATAGTACATAAA  
 GCCATTTACCGTACATAGCACATTACAGTCAAATCCCTTCTCGTCCCCATGGATGA  
 CCCCCCTCAGATAGGGGTCCCTTGACCACCAGGGGGGTATGCACGCGATAGCATT  
 GCGAGACGCTGGAGCCGGAGCACCCCTATGTCGCAGTATCTGTCTTTGATTCTGC  
 CTCATCCCATTATTTATCGCACCTACGTTCAATATTACAGGCGAACATACTTACTA  
 AAGTGTGTTAATTAATTAATGCTTGTAGGACATAGTAATAACAATTGAATGTCTG  
 CACAGCCGCTTTCCACACAGACATCATAACAAAAAATTTCCACCAAACCCCCCCC  
 TCCCCCGCTTCTGGCCACAGCACTTAAACACATCTCTGCCAAACCCCAAAAACA  
 AAGAACCCTAACACCAGCCTAACAGTAATAAATTATTTTCCCTCCCACTCCCA  
 TACTACTAATCTCATCAATACAACCCCGCCATCCTACCCAGCACACACACC  
 GCTGCTAACCCCATACCCCGAACCAACCAAACCCCAAAGACACCCCCC

**EK 8. Kontrol 2'nin Dizi Sonucu**

CCCAAGTATTGACTCACCCATCAACAACCGCTATGTATTTTCGTACATTACTGCCAG  
 CCACCATGAATATTGTACGGTACCATAAATACTTGACCACCTGTAGTACATAAAA  
 ACCCAATCCACATCAAAACCCCTCCCCATGCTTACAAGCAAGTACAGCAATCAA

CCCTCAACTATCACACATCAACTGCAACTCCAAAGCCACCCCTCACCCACTAGGA  
TACCAACAAACCTACCCACCCTTAACAGTACATAGCACATAAAGCCATTTACCGT  
ACATAGCACATTACAGTCAAATCTCTTCTCGTCCCCATGGATGACCCCCCTCAGAT  
AGGGGTCCCTTGACCACCATACTCTCCTCGCTCCGGGCCCATAAACTTGGGGGT  
AGCTAAAGTGAAGTGTATCCGACATCTGGTTCCTACTTCAGGGTCATAAAGCCTA  
AATAGCCCACACGTTCCCCTTAAATGCACGCGATAGCATTGCGAGACGCTGGAGC  
CGGAGCACCCCTATGTGCGAGTATCTGTCTTTGATTCCCTGCCTCATCCTATTATTTA  
TCGCACCTACGTTCAATATTACAGGCGAACATACTTACTAAAGTGTGTTAATTAA  
TTAATGCTTGTAGGACATAATAATAACAATTGAATATGTCTGCACAGCCGCTTTC  
CACACAGACATCATAACAAAAAATTTCCACCAAACCCCCCTCCCCCGCTTCTG  
GCCACAGCACTTAAACACATCTCTGCCAAACCCCAAAAACAAAGAACCCTAACA  
CCAGCCTAACCAGTAATACTCACATTCTACTAACCCCATCAATGCAACTCCCT  
GCCACCTTACTCAACATATACACCGCTGCTAGCCCCATACCCCGAACCAACCAA  
ACCCCAAAGACACCCCATACGGTTTATGTAGCT

## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Berçeste BALCI
Doğum Yeri	Mersin
Doğum Tarihi	21.08.1990
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0539 822 22 43
E-Posta Adresi	bercestebalci@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Fen Fakültesi
Bölümü	Moleküler Biyoloji ve Genetik
Mezuniyet Yılı	27.06.2014

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Programı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Programı