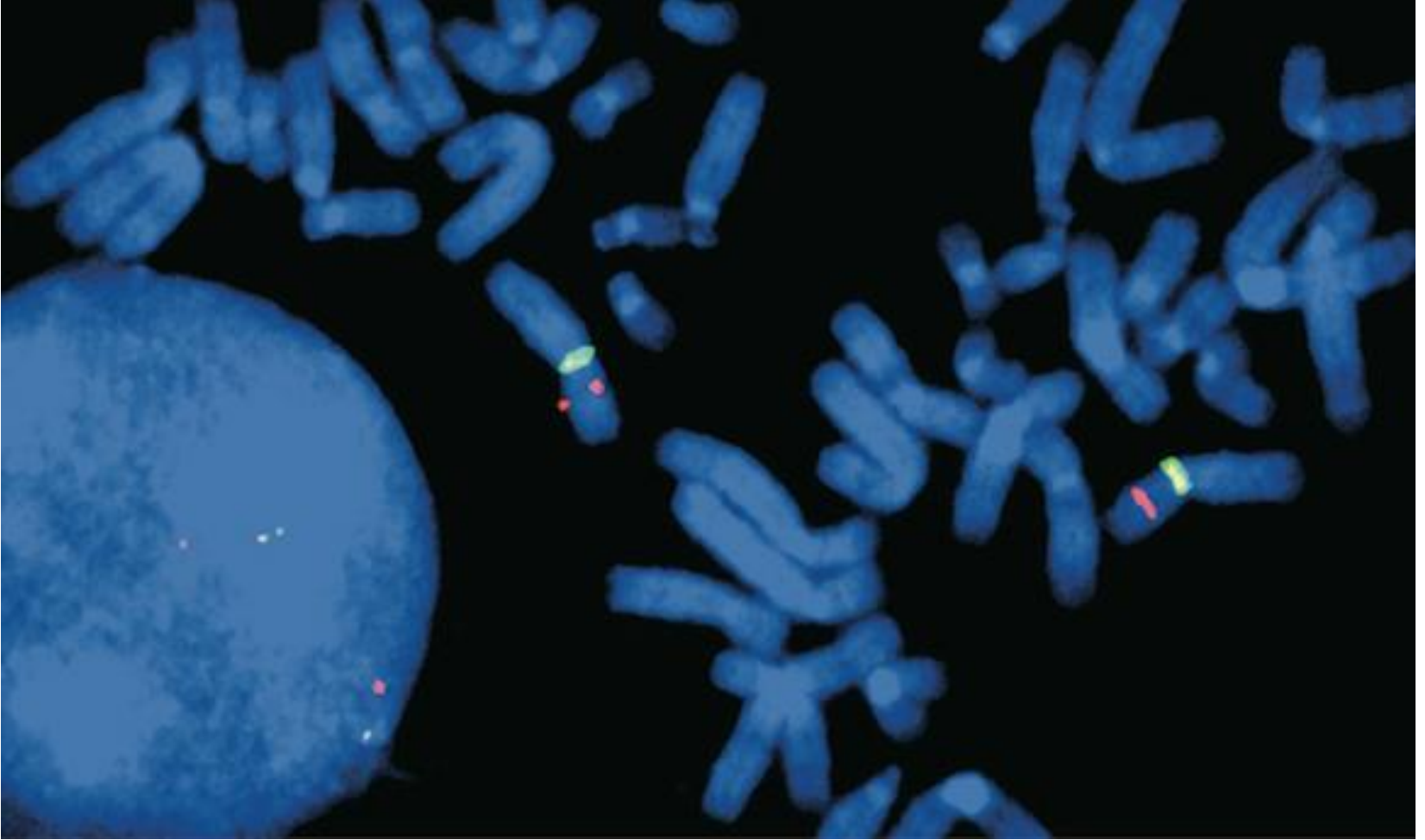


# EŒEYİN BELİRLENMESİ VE EŒEY KROMOZOMLARI



# Giriş

- Biyoloji dñnyasında oldukça geniş ÷reme modelleri ve yaşam dñngñleri mevcuttur.
- Eşeyli ÷rediklerine dair herhangi bir kanıtın olmadığı organizmalar vardır.
- Diğer bazı tñrler kısa bir eşeyli ÷reme dñnemi ile uzun bir eşeysiz ÷reme arasında değişiklik gñsterir.

# Giriş

- Birçok diploit ökaryot eşeyli üreme ile ürer.
- Eşeyli üremenin temelinde yatan güç mayoz bölünmedir.

# Eşey belirten semboller

- Diploit organizmalarda eşey aşağıdaki simgeler ile ifade edilir.
- Erkek eşeyi sembolize eden simge kalkan ve mızrak ucu anlamına gelir ve demiri ve Mars'ı sembolize eder.
- Dişi eşeyi sembolize eden simge ise ayna anlamına gelmektedir ve bakır ve Venüs'ü sembolize eder.



# Heteromorfik kromozomlar

- X-Y çifti gibi birbirine benzemeyen kromozomlara heteromorfik kromozomlar denir.
- Gerçekte eşeyin belirlenmesinde kromozomlardan ziyade genler daha etkindir.
- Bu kromozomlar üzerinde bulunan genler ile eşeyin belirlenmesi gerçekleştirilmektedir.

# Heteromorfik kromozomlar

- Eşeyin belirlenmesinde görev alan genlerin bazıları eşey kromozomları üzerinde yer alırken, bazıları da otozomlar üzerinde yer alır.
- Eşey kromozomları üzerinde yapılan araştırmalar, yakın akraba olan organizmalarda bile geniş çeşitlilik olduğunu göstermiştir.
- Dolayısıyla eşeyin belirlenmesini kontrol eden mekanizmalar çok hızlı evrime uğramaktadır.

# Heteromorfik kromozomlar

- Bu bölümde, genetikçilerin üzerinde çalıştığı aşağıdaki üç model organizmanın yaşam döngüleri incelenecektir:
  - Yeşil alg *Chlamydomonas*
  - Mısır bitkisi *Zea mays*
  - Nematod (yuvarlak solucan) *Caenorhabditis elegans*

# Heteromorfik kromozomlar

- Bu bölümün ilerleyen aşamalarında eşeyssel farklılaşmanın belirlenmesinde rol alan genetik düzenlemeler üzerinde durulacaktır.
- Bu konuda özellikle insanlar ve *Drosophila'* ya ilişkin örnekler incelenecektir.



# Eşeyssel farklılaşma

- Çok hücreli organizmalarda, sadece gametlerin oluşturulduğu ve gonatları da içine alan aşamaya ilkin eşeyssel farklılaşma adı verilir.
- Meme bezleri ve dış genital yapı gibi organlardaki farklılıkları da kapsayan tüm organizmaların görünümünün belirlendiği aşamaya ise ikincil eşeyssel farklılaşma adı verilir.

# Tek cinsiyet-Dioekus-Gonokorik

- Bitki ve hayvanlar için kullanılan bu terimler, bir bireyin sadece dişi ya da sadece erkek üreme organlarına sahip olduğunu ifade etmektedir.

# Çift cinsiyet-Monoekus-Hermafrodit

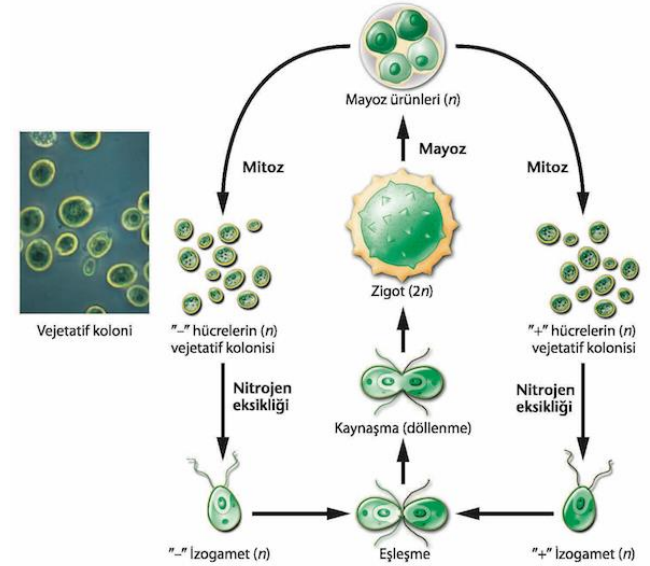
- Bir bireyin, dişi ve erkek üreme organlarının her ikisine de sahip olduğunu ifade eden terimlerdir.
- Bu durum hem bitkiler hem de hayvanlar aleminde çok yaygın görülmektedir.
- Bu organizmalar, her iki cinsiyete ait dölleme kabiliyetine sahip gametleri üretebilirler.

# Interseks

- Genellikle kısır olan ara geçişli eşey farklılaşmasına sahip bireyler için kullanılır.

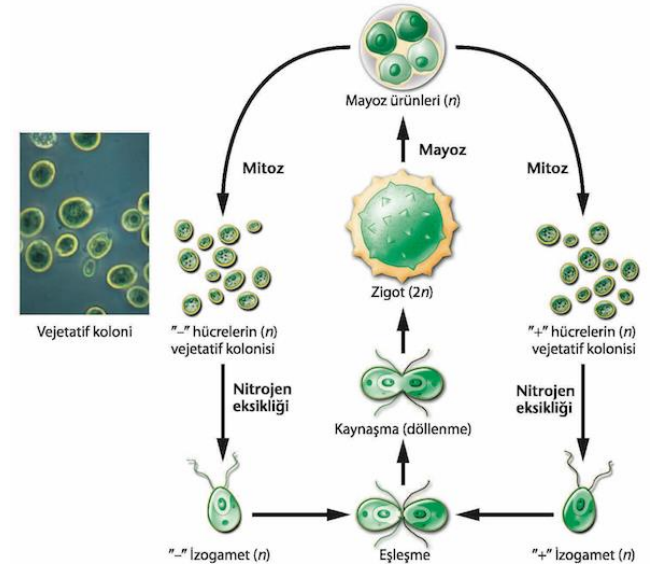
# *Chlamydomonas*' ta yaşam döngüsü

- Yanda *Chlamydomonas*' a ait yaşam döngüsü görülmektedir.
- *Chlamydomonas*, kısa dönemli eşeysel üreme gösteren organizmaların bir temsilcisidir.
- Yaşamlarının büyük bir kısmını haploit fazda geçirirler.



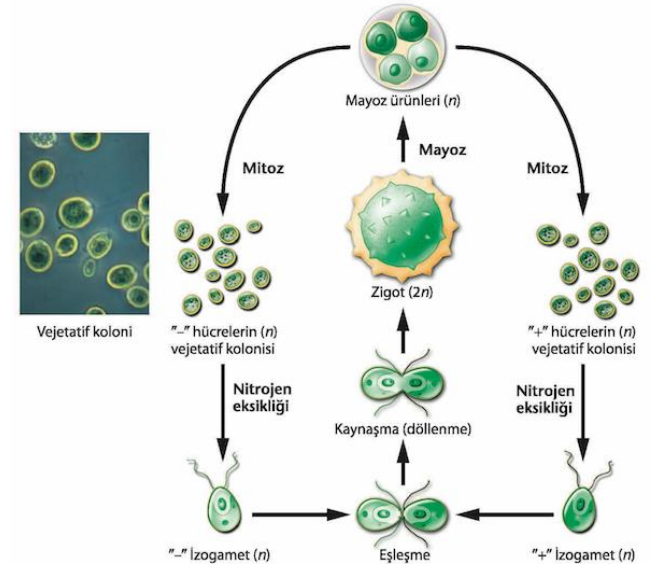
# *Chlamydomonas*' ta yaşam döngüsü

- Eşeysiz olarak, mitotik bölünmelerle oğul hücreleri meydana gelirler.
- Ancak uygun olmayan beslenme koşullarında (örn; azot eksikliği) bazı oğul hücreler gamet gibi iş görürler.
- Döllenmeyi takiben uygun olmayan koşullara dayanabilen diploit zigot oluşur.



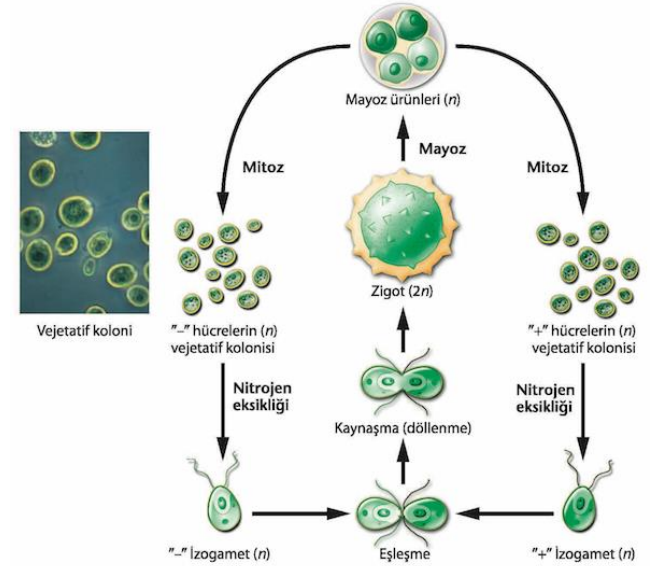
# *Chlamydomonas*' ta yaşam döngüsü

- Şartlar uygun hale geldiğinde mayoz bölünme olur ve haploit vejetatif hücreler üretilir.
- Eşeysiz üremeyi sağlayan haploit vejetatif hücrelerle eşeyli üremeyi sağlayan haploit gametler arasında görünürde çok az fark vardır.



# *Chlamydomonas*' ta yaşam döngüsü

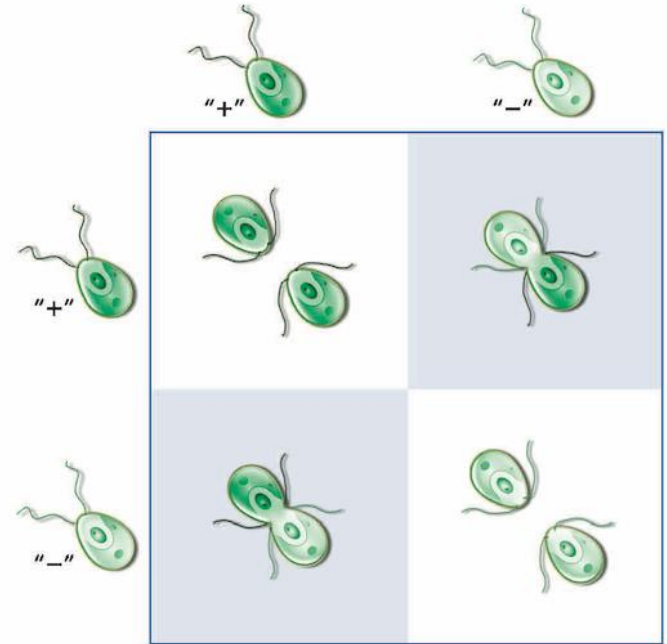
- Çiftleşme sırasında birleşen iki gamet arasında morfolojik olarak genellikle belirgin bir ayırım gözlenmez.
- Bu tür gametlere izogamet denir ve bu gametleri üreten türlere de izogamik adı verilir.





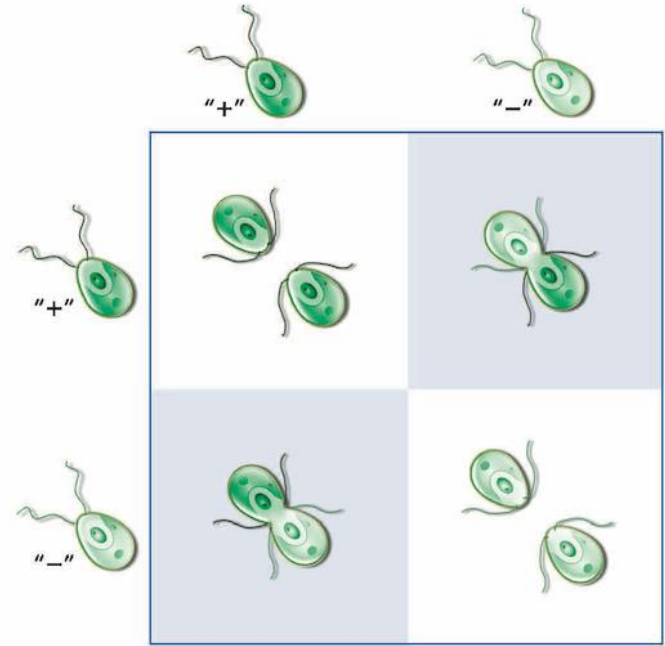
# *Chlamydomonas*' ta gamet tipleri

- 1945 yılında, Ruth Sager ve Sam Granik, *Chlamydomonas*' ta gametlerin iki alt eşleşme tipinde olduğunu gösterdiler.
- Yandaki şekilde görüldüğü gibi hücreler  $mt^+$  ya da  $mt^-$  kategorilerine ayrılmaktadırlar.
- (+) hücreler sadece (-) hücrelerle birleşebilmektedir.



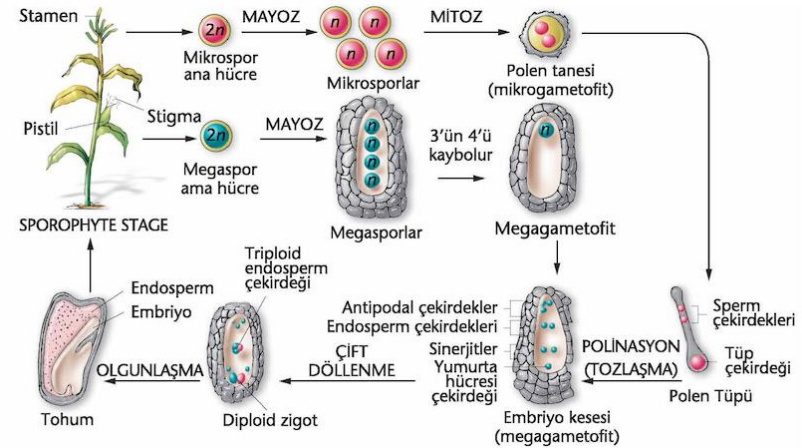
# *Chlamydomonas*' ta gamet tipleri

- Döllenme ve mayozu takiben üretilen dört haploit hücrenin ikisi (+) ve 2'si de (-) tipindedir.
- Gametlerin (+) ve (-) versiyonları arasında kimyasal farklılık bulunmaktadır.
- Bu nedenle, bu organizmada morfolojik bir gösterge bulunmasa da ilkel anlamda bir eşeysel farklılık vardır.



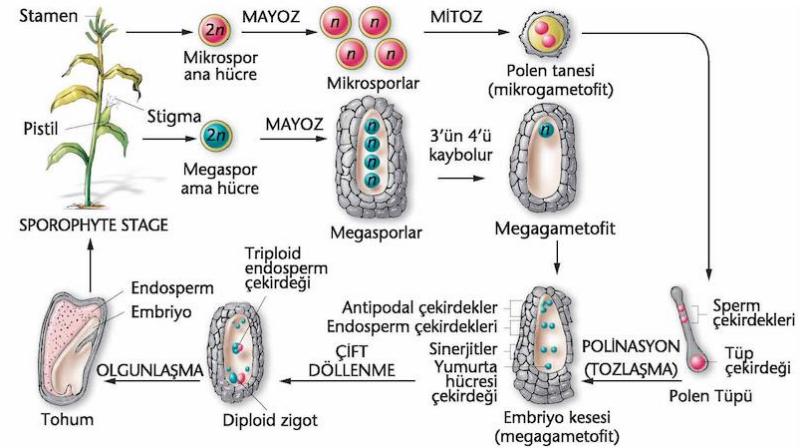
# *Zea mays* (mısır)

- Bu bitki dişi ve erkek yapıların her ikisini de yetişkin birey üzerinde barındırır.
- Stamen ya da püsküller (tassel) diploit mikrospor ana hücrelerini oluştururlar.



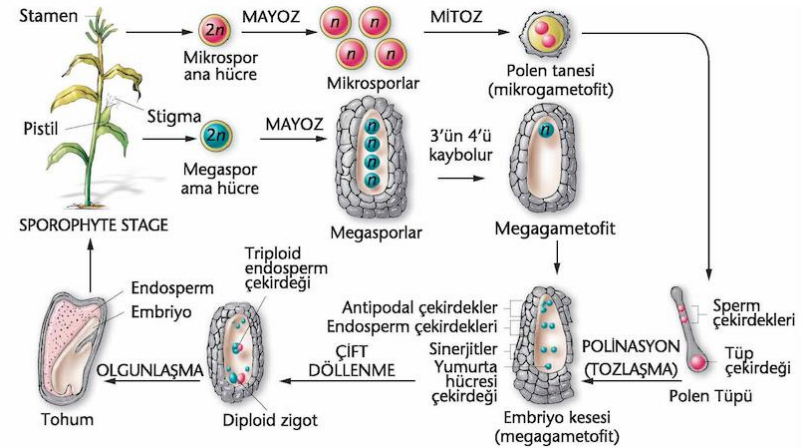
# Zea mays (mısır)

- Bu hücrelerin her biri mayoz geçirerek dört haploit mikrosporu oluşturur.
- Her haploit mikrosporu, olgun erkek mikrogametofit (polen tanesi) haline gelir ve benzer genotiplere sahip iki sperm çekirdeği taşır.



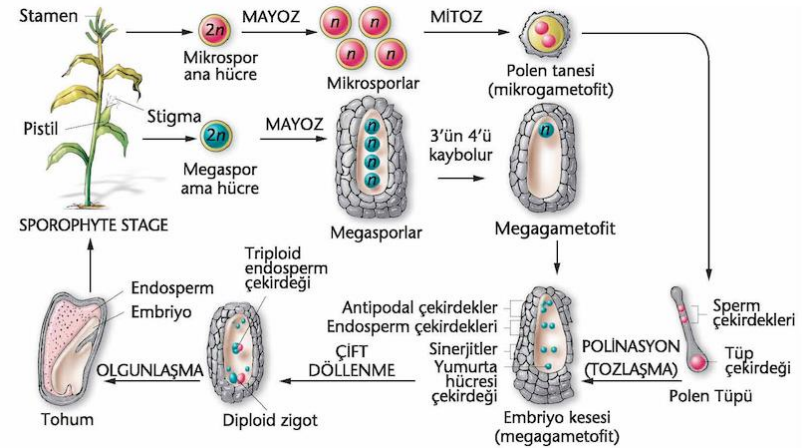
# Zea mays (mısır)

- Dişi haploit hücreler sporofitin pistili içerisinde bulunur ve megaspor ana hücreleri olarak bilinir.
- Mayozu takiben, dört haploit megaspordan sadece biri yaşamaya devam eder.



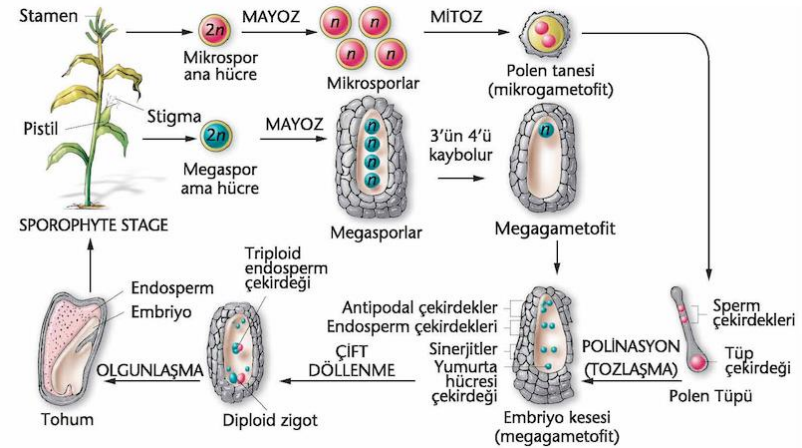
# Zea mays (mısır)

- Bu megaspor üç kez mitotik olarak bölünür.
- Sonuçta embriyo kesesi içerisinde genetik olarak benzer sekiz haploit çekirdek oluşur.



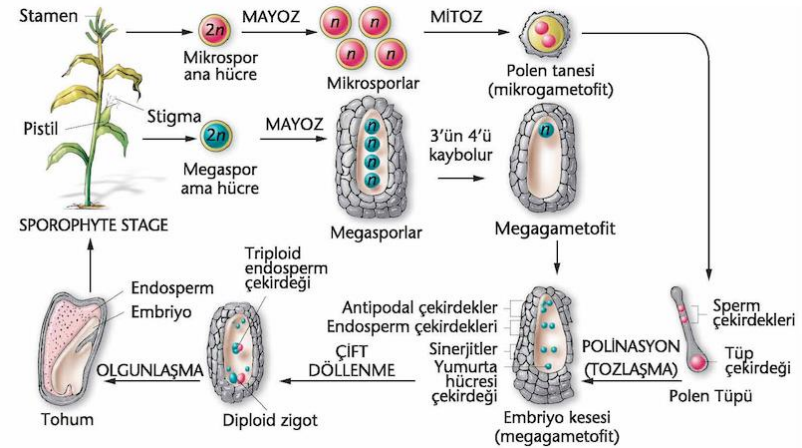
# *Zea mays* (mısır)

- Bu çekirdeklerden embriyo kesesinin merkezine yakın olan iki tanesi endosperm çekirdeği haline gelir.
- Mikropilin son kısmında spermin giriş yaptığı kesede, oosit çekirdeği ve iki sinerjit olmak üzere üç çekirdek bulunur.



# Zea mays (mısır)

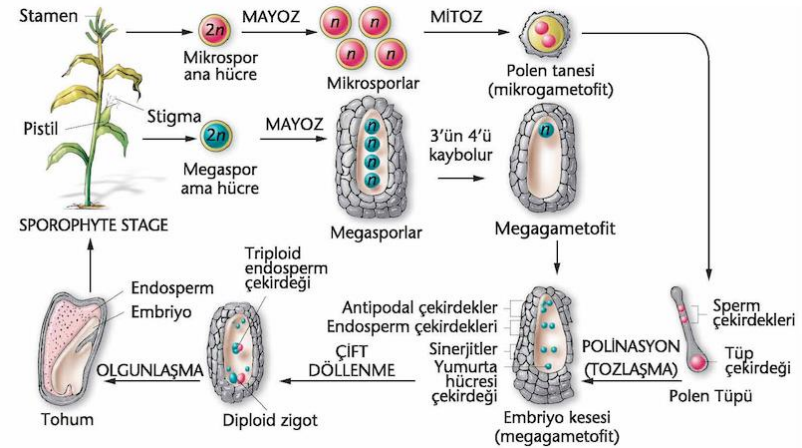
- Diğer üç antipodal çekirdek, embriyo kesesinin öteki ucunda demet halinde bulunmaktadır.
- Tozlaşma, polen tanelerinin pistil stigmasıyla temas etmesiyle olur.





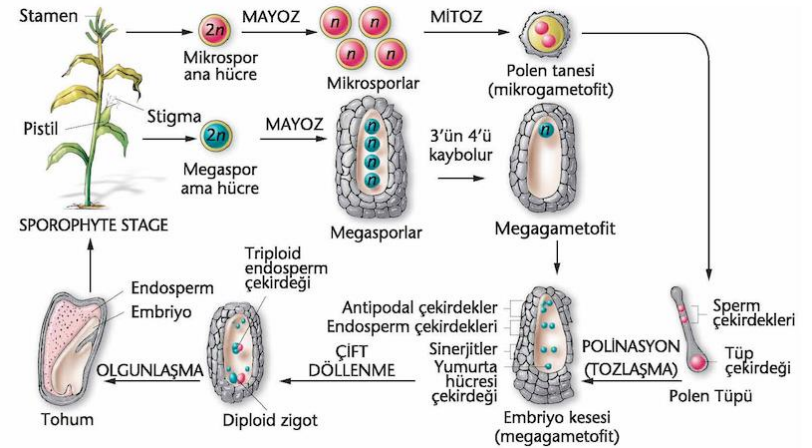
# Zea mays (mısır)

- Böylece polen tüpü gelişerek embriyo kesesine doğru uzanır.
- Birleşme mikropilde yapıldığı zaman iki sperm çekirdeği embriyo kesesine girer.



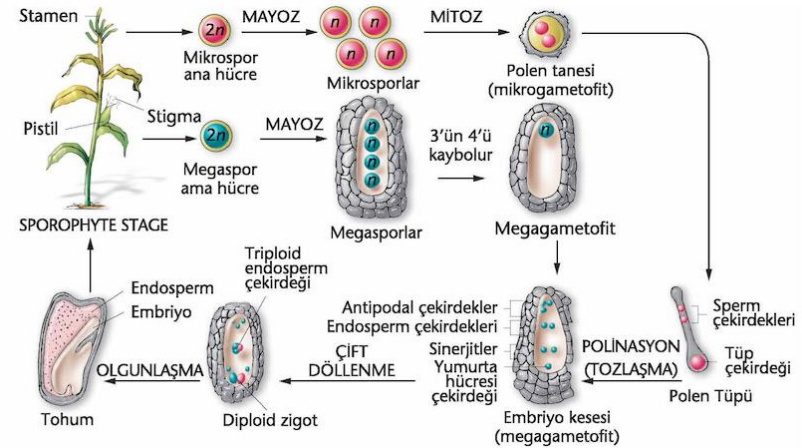
# Zea mays (mısır)

- Bir sperm çekirdeği haploit oosit çekirdeği ile ve diğer sperm çekirdeği de iki endosperm çekirdeği ile birleşir.
- Bu işlem çift döllenme olarak bilinir ve diploit zigot çekirdeği ile triploit endosperm çekirdeği meydana gelir.



# Zea mays (mısır)

- Her mısır koçanı, her biri bir mısır tohumu haline gelecek olan 1000 kadar bu yapılardan içerebilir.
- Tohumların çimlenmesi sağlanırsa, yeni bir sporofit bitki meydana gelir.



# *Caenorhabditis elegans*

- Genetik çalışmalarda, özellikle gelişimin genetik temelinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılan bir organizmadır.
- Hermafrodit ergin bir birey tam olarak 959 hücre içerir.



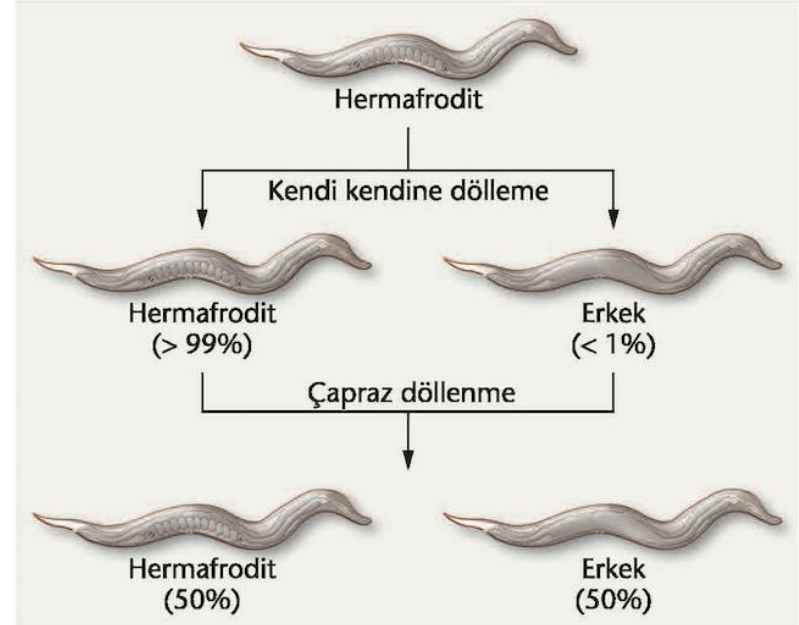
# Caenorhabditis elegans

- Bu organizmaların iki temel eşeyssel fenotipi vardır:
  - Sadece testisleri olan erkekler
  - Hem testis hem de ovaryum içeren hermafroditler
- Hermafroditlerde larval gelişim sırasında testisler sperm üretir hale gelir.
- Üretilen spermler depo edilir.
- Aynı zamanda ovaryumlar da olgunlaştırılır.



# Caenorhabditis elegans

- Erişkin sayfaya ulaşıncaya kadar oogenez meydana gelmez.
- Kendi kendini dölleme sürecinde, depo edilen spermler kullanılır.
- Oluşan bireylerin büyük bir kısmı (% 99) hermafrodit olur.
- Ancak erişkin erkekler hermafrodit bireylerle çiftleşirse yaklaşık yarısı (% 50) hermafrodit olur.



## *C. elegans* 'da cinsiyeti belirleyen kromozom

- Erkek olmayı belirleyen genetik sinyal, hem X hem de otozomal kromozomlar üzerinde bulunan genlerle sağlanır.
- *C. elegans*' ta Y kromozomu bulunmaz.
- Hermafroditler iki X kromozomuna, erkekler ise bir X kromozomuna sahiptir.

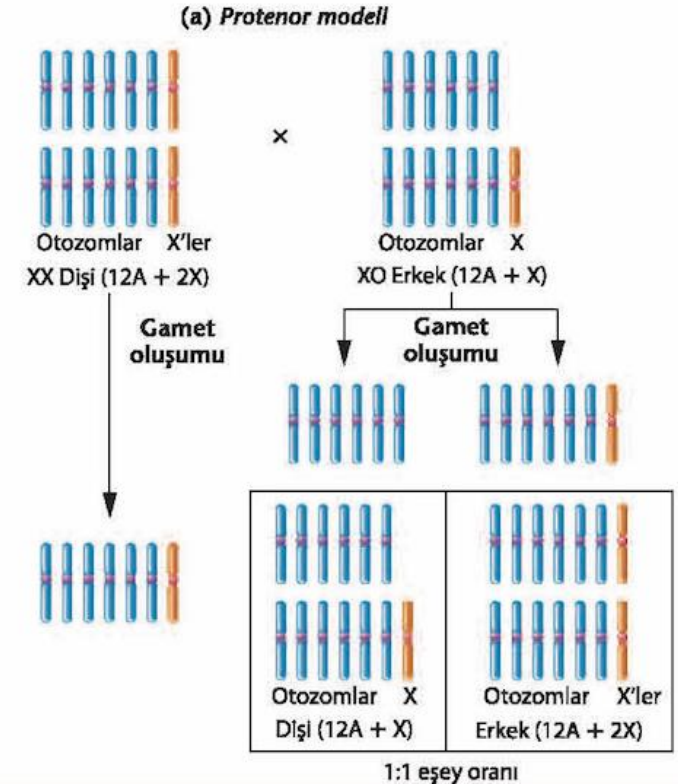
## *C. elegans* 'da cinsiyeti belirleyen kromozom

- X kromozomlarının otozomal kromozom takımı sayısına oranının cinsiyeti belirlediğine inanılmaktadır.
- Oranın 1.0 olması durumunda hermafrodit, 0.5 olması durumunda ise erkek bireyler oluşur.



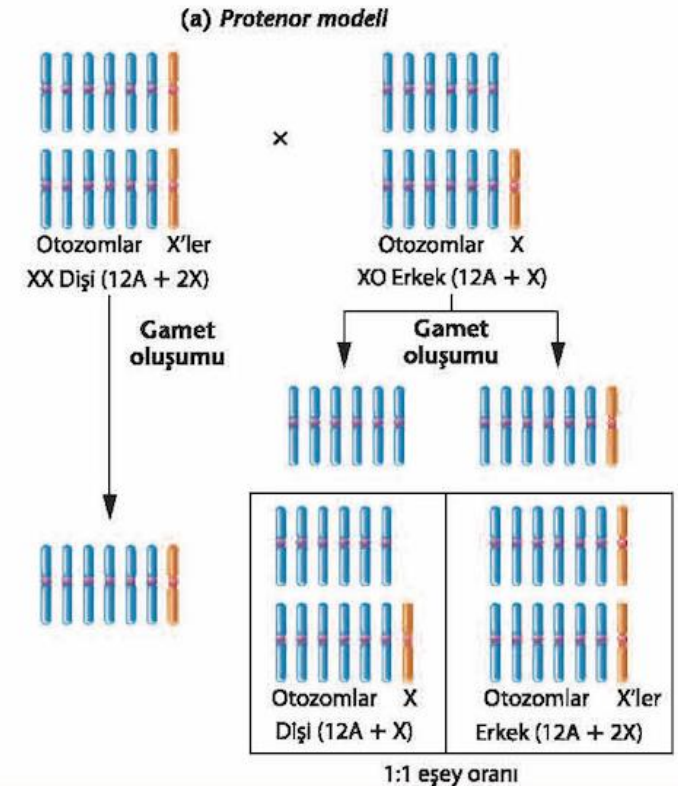
# Protenor modeli cinsiyet tayini (XX/XO)

- 1906 yılında Edmund B. Wilson Protenor böceğinin dişi somatik hücrelerinde 2'si X olmak üzere 14 kromozom bulunduğunu göstermiştir.
- Oogenez sırasında biri X olmak üzere 7 kromozomlu gametler üretilmektedir.
- Ama erkeklerde birisi X olmak üzere 13 kromozomlu somatik hücreler bulunmaktadır.



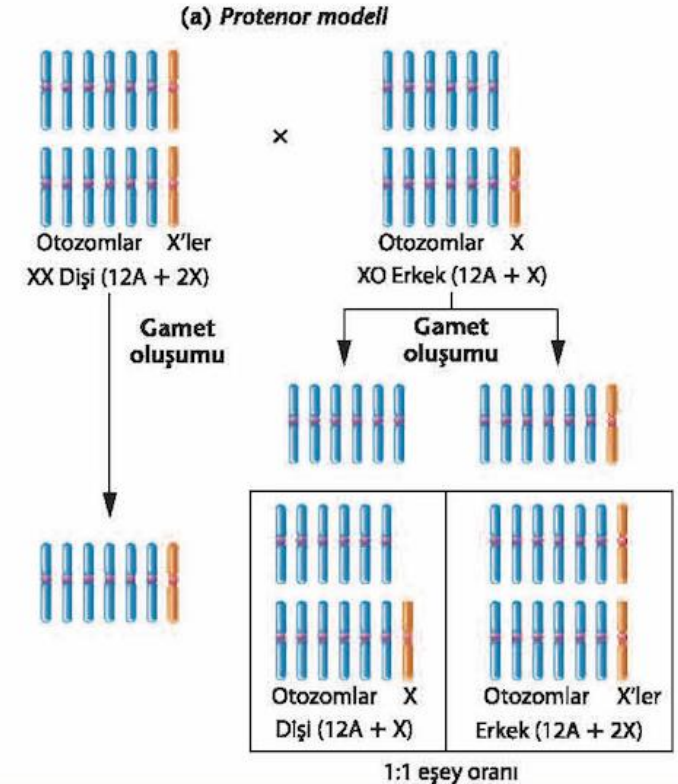
# Protenor modeli cinsiyet tayini (XX/XO)

- Spermatogenez ile X taşımayan 6 kromozomlu ya da X taşıyan 7 kromozomlu gametler oluşur.
- X taşıyan spermle döllenme sonucu dişi birey, X taşımayan spermle döllenme sonucu erkek birey meydana gelir.



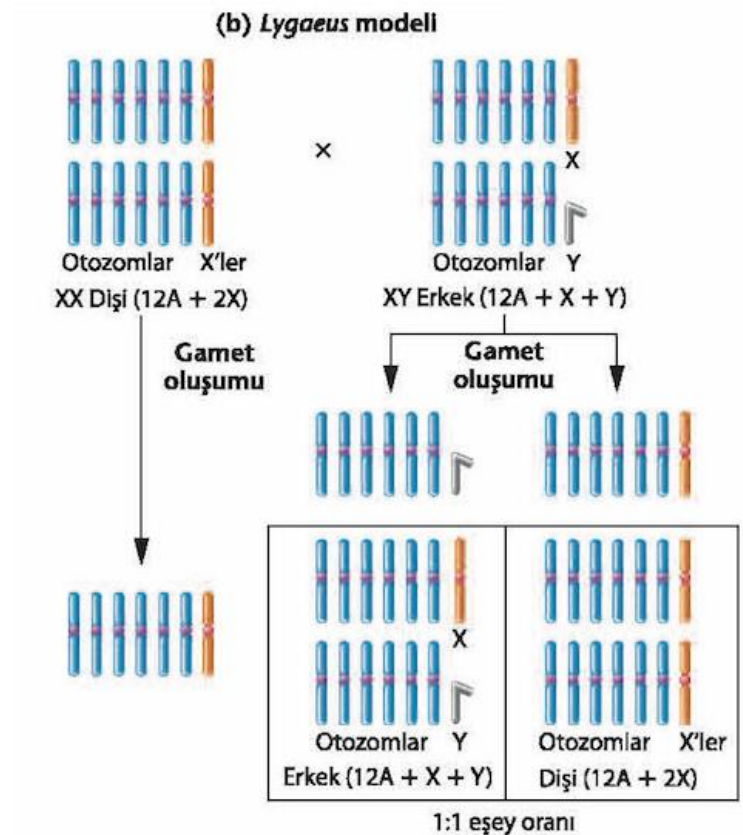
# Protenor modeli cinsiyet tayini (XX/XO)

- Bu türde, erkek gametlerde X kromozomunun varlığı ya da yokluğu eşeyin belirlenmesinde etkili bir mekanizmadır.
- Bu modele Protenor modeli cinsiyet tayini (XX/XO) denir.



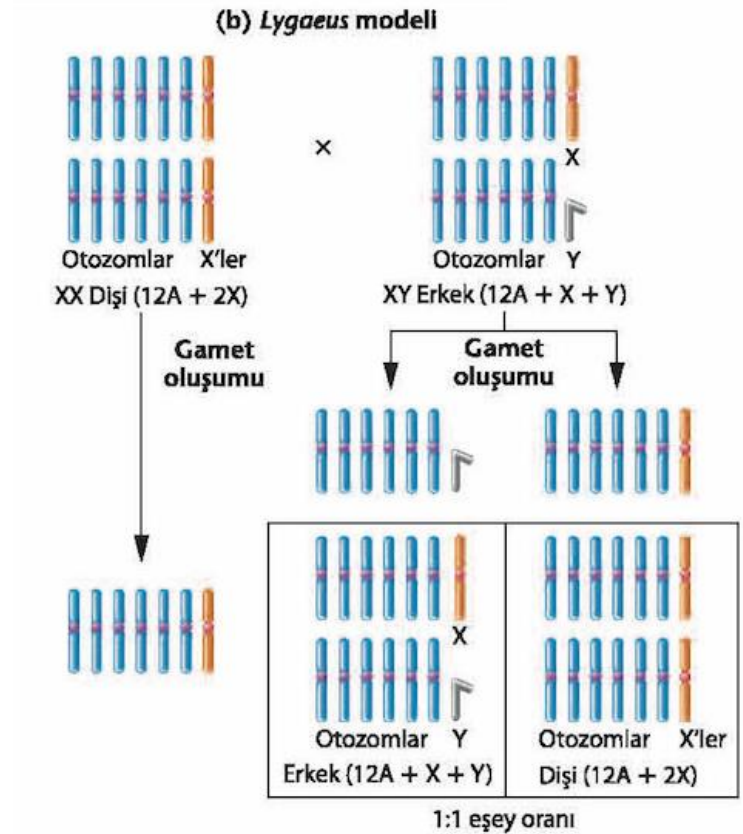
# Lygaeus modeli cinsiyet tayini (XX/XY)

- Wilson aynı zamanda *Lygaeus tricus* (zarkanatlı bir böcek) ile de deneyler yapmıştır.
- Bu böceğin her iki cinsiyetinin de 14 kromozoma sahip olduğunu göstermiştir.
- Bu kromozomlardan 12 tanesi otozomaldır.



# Lygaeus modeli cinsiyet tayini (XX/XY)

- Dişiler 2 adet X, erkekler de bir X bir de Y kromozomuna sahiptir.
- Dişiler tek tip gamet üretirken ( $6A+X$ ), erkekler eşit oranda  $6A+X$  ve  $6A+Y$  gametlerini üretir.



# Heterogametik-Homogametik eşey

- Protenor ve Lygaeus böceklerinde erkekler farklı yapılarda gametler oluşturur.
- Bu tür erkek bireylere heterogametik eşey adı verilir.
- Bu gametler oğul neslin cinsiyetini belirler.
- Dişi bireyler ise genellikle tek tip gamet üretir.
- Bu durumdaki eşeye ise homogametik eşey adı verilir.

# ZW sistemi

- Erkekler her zaman heterogametik olmayabilir.
- Diğer bazı organizmalarda dişiler farklı gametler oluşturabilir.
- Dişinin heterogametik eşey olduğunu belirtmek için araştırmacılar ZW harflerini kullanır.

# İnsanlarda cinsiyet kromozomları

- 1920'lerde insan testis dokularında 45-48 arasında kromozom bulunduğu düşünölmekte idi.
- Theophilus Painter, insan diploit kromozom sayısının 46 olduğunu belirtmiş fakat cinsiyet kromozomlarıyla bu sayının 48' e çıktığını öne sürmüştür.

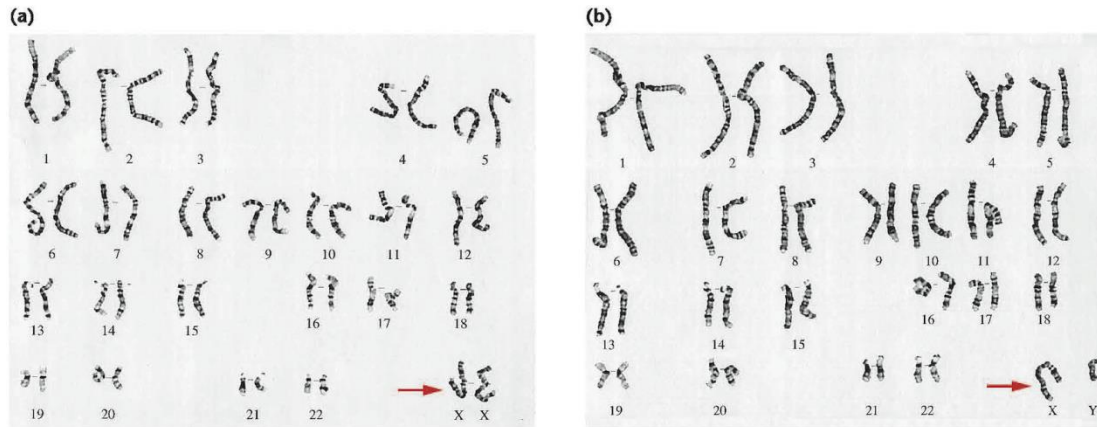


# İnsanlarda cinsiyet kromozomları

- Bu sayı 30 yıl boyunca kabul görmüştür.
- 1956'da Joe Hin Tjio ve Albert Levan metafaz safhasında kromozomları açık bir şekilde görüntülemeyi başarmıştır.
- Bu yöntem ile insanlarda eşey kromozomları dahil 46 kromozomun varlığı kesinleşmiştir.

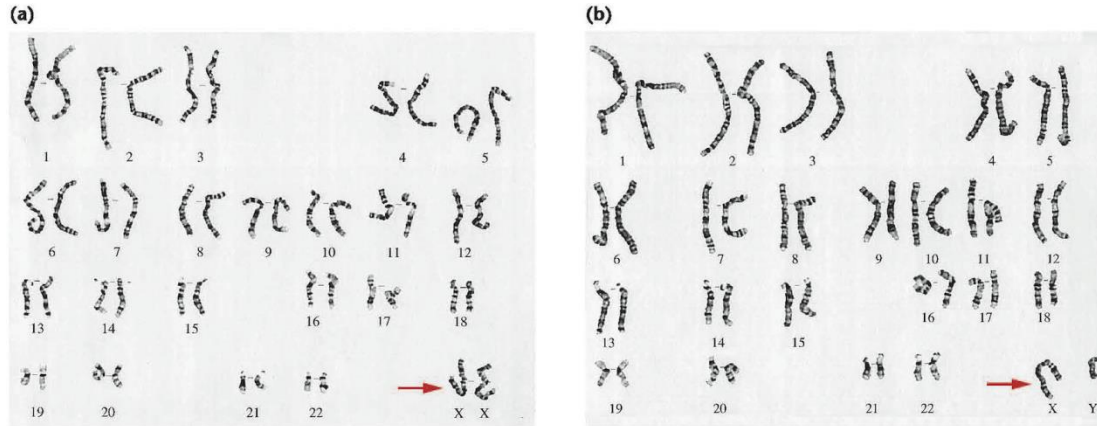
# İnsanlarda cinsiyet kromozomları

- İnsanlarda karyotip analizi Tjio ve Levan'ın tekniğine dayanmaktadır.
- 23 çift insan kromozomu içinde yalnızca bir çifti erkek ve dişilerde farklı konfigürasyon gösterir.



# İnsanlarda cinsiyet kromozomları

- Bunlar X ve Y kromozomu olarak tanımlanır.
- Dişi birey iki X kromozomu, erkek birey ise bir X ve bir Y kromozomu taşır.

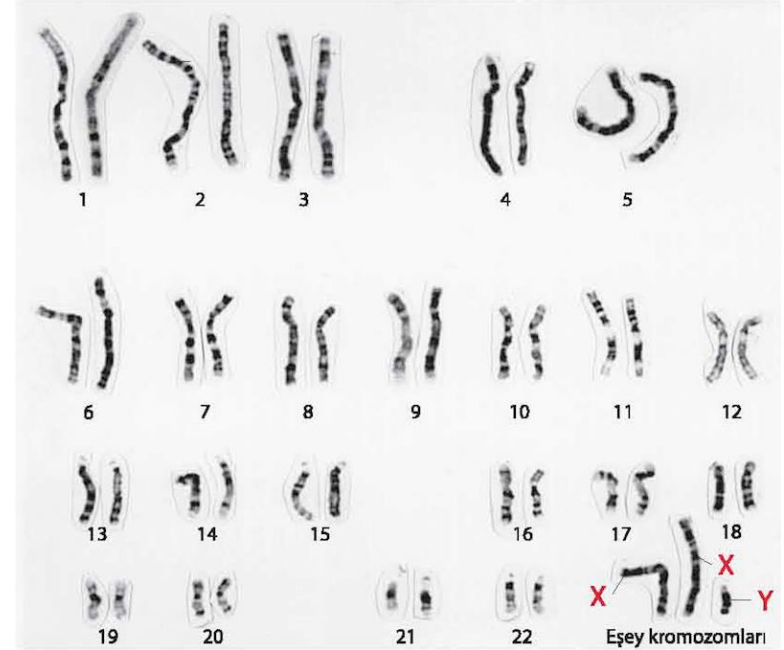


# Hatalı cinsel oluşumlar

- Bilim adamları 1940' larda hatalı cinsel oluşumlarla ilgili iki önemli anormalliği tanımlamışlardır:
  - Klinefelter sendromu
  - Turner sendromu

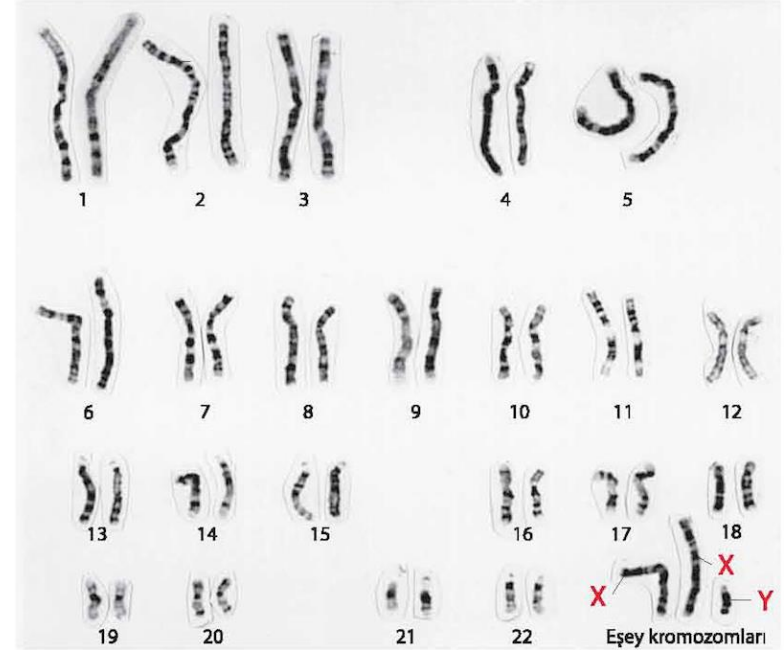
# Klinefelter sendromu (47, XXY)

- Genellikle erkek bireylerdir.
- Genital organlara ve internal kanallara sahip olmalarına rağmen testisleri körelmiştir.
- Sperm üretiminde başarısızdırlar.
- Genellikle uzun boy, kol ve bacaklı olup, büyük el ve ayaklara sahiptirler.



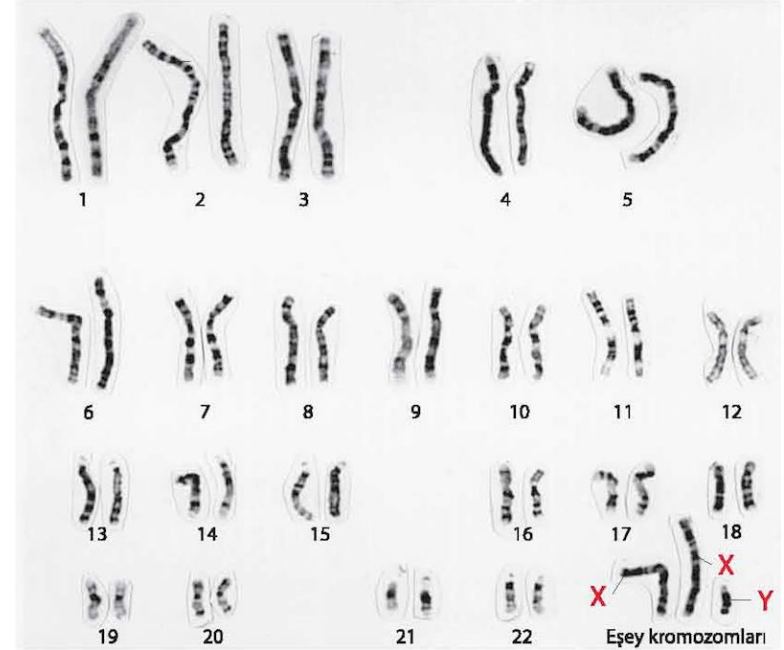
# Klinefelter sendromu (47, XXY)

- Her ne kadar bazı erkeksi gelişmeler olsa da, kadınımsı cinsel gelişim yapısı tam olarak baskılanmamıştır.
- Göğüslerin hafif büyümesi yaygındır.
- Kalça kısmı genellikle yuvarlaktır.



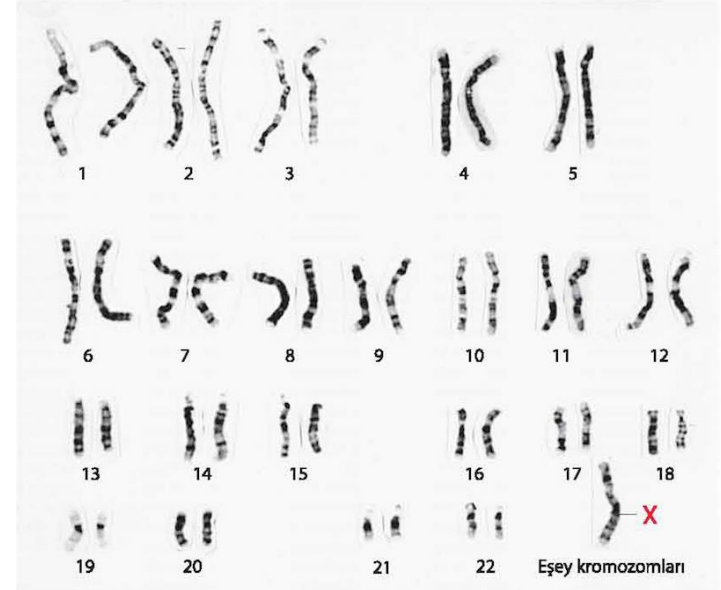
# Klinefelter sendromu (47, XXY)

- Bu tür bir cinsel gelişim interseksüalite olarak ifade edilir.
- Bu durum sosyal gelişimde de anormalliğe neden olabilmektedir.
- Zeka düzeyi genelde normalin altındadır.



# Turner sendromu (45, XO)

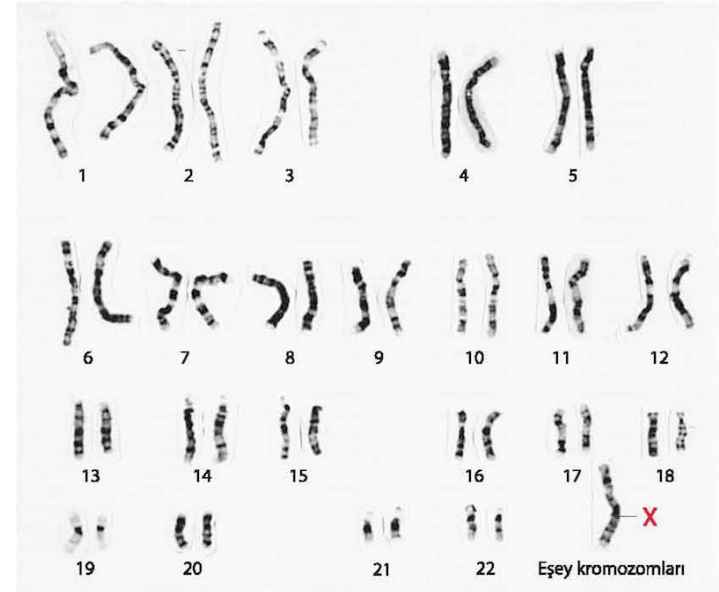
- Bu sendromdan etkilenen bireyler dişi dış genital organlarına ve internal kanallarına sahiptir.
- Yumurtalıklar körelmiştir.
- Kısa boyluluk (genellikle 155 cm ve altı), gelişmemiş meme, boynun arka kısmında kanatlı deri yapıları (flap) diğer karakteristik özelliklerdendir.





# Turner sendromu (45, XO)

- Bazen geniş, kalkana benzeyen göğüs yapısı bulunmaktadır.
- Zeka düzeyi genelde normaldir.



# Y kromozomu eşeyi belirler

- Klinefelter ve Turner karyotipleri ve bunların eşeyssel fenotipleri bize, Y kromozomunun insanlarda erkek cinsiyetini belirlediğini ifade etmektedir.
- Y kromozomunun yokluğunda bireyin cinsiyeti dışıdır.
- Klinefelter sendromunda Y kromozomunun varlığı, erkeklik gelişimi, tam olmasa da erkek cinsiyetini belirlemek için yeterlidir.

# Y kromozomu eşeyi belirler

- Diğer yandan Y kromozomu yokluğunda, Turner sendromunda olduğu gibi, erkeksi yapılar meydana gelmez.
- Klinefelter sendromu her 1000 yeni doğan erkek bireyden yaklaşık 2' sinde gözlenir.
- 48,XXXY, 48, XXYY, 49,XXXXY ve 49,XXXYY karyotipleri fenotipik olarak 47,XXY' ye benzer.

# Y kromozomu eşeyi belirler

- Ancak hastalığın belirtileri X kromozomu sayısı fazla olan bireylerde daha şiddetlidir.
- Turner sendromu 45,X' ten daha farklı karyotipe sahip bireylerde de görülmektedir.
- Mozaik olarak ifade edilen bu bireylerde, somatik hücreler, her biri farklı bir karyotipe sahip iki farklı genetik hücre özelliği gösterir.

# Y kromozomu eşeyi belirler

- Bu hücre yapıları gelişimin erken dönemlerinde mitozdaki hatalara bağlı olarak oluşmaktadırlar.
- Genellikle mozaik hücrelerin kromozom yapılanmaları 45,X / 46,XY ve 45,X / 46,XX şeklinde olmaktadır.
- Normal bir karyotiple hayata başlayan embriyo, hücreleri karışık karyotiplerden oluşan ve bu sendromun özelliklerini gösteren bireyleri oluşturur.

# Y kromozomu eşeyi belirler

- Turner sendromunun görölme sıklığı Klinefelter sendromundan daha düşüktür.
- Yaklaşık 2000 yeni doğan dişi bireyden birinde görülür.
- 45,X' e sahip fetüslerin büyük bir kısmı anne karnında kendiliğinden ölür ve düşük gerçekleşir.

# 47,XXX sendromu

- Normal otozom kromozom takımı ile birlikte üç adet X kromozomonun varlığı söz konusudur.
- Her yeni doğan 1200 dişi bireyden birinde görölmektedir.
- Dişilik özelliğinde farklılaşma söz konusudur.
- Bu genotipe sahip kadınlar mükemmel tarzda normaldir.

# 47,XXX sendromu

- Bazı durumlarda gelişmemiş ikincil eşey özellikleri, kısırlık ve zeka geriliği oluşabilir.
- Nadir durumlarda 48,XXXX ve 49,XXXXX karyotipleri oluşabilir.
- İlave X kromozomunun varlığı, normal dişi gelişimini sağlayan genetik bilginin hassas dengesini bozmaktadır.



# 47,XYY durumu

- Normal erkek karyotipinden farklı olarak ilave bir Y kromozomunun bulunması durumudur.
- Patricia Jobs, 1965' de, İskoçya' da güvenliğin sıkı olduğu bir hapishanedeki 315 erkeğin 9' unun XYY karyotipi taşıdığını buldu.
- Bu erkeklerin boyları ortalamanın çok üstünde idi.

# 47,XYY durumu

- Antisosyal (şiddet içermeyen) suçlardan dolayı hapsedilmişlerdi.
- Bu dokuz erkekte yedisinin zekası normalin altında idi.
- Hepsi kişilik bozukluğu göstermekte idi.
- Yapılan geniş araştırmalar sonucunda, cezaevleri ve akıl hastalıkları enstitülerinde bu karyotipe sahip olanların oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

# 47,XYY durumu

- Stanley Walzer ve Park Gerald, 47,XYY bireyleri doğumdan hemen sonra tanımlamak ve ergenlik öncesi ve ergenlik gelişimi esnasındaki davranışlarını takip etmek için bir çalışma başlattılar.
- 1994' te Boston Kadın Hastanesi' nde 15.000 yeni doğan bebeğin 20' sinde XYY saptadılar.
- Ancak büyük baskılar sonucunda çalışmalarını yarıda bıraktılar.

# 47,XYY durumu

- Hükümetin ve Harvard Tıp Fakültesi' nin maddi desteğine rağmen araştırmacılar çalışmayı 1995' de sonlandırdılar.
- Herhangi bir antisosyal davranış göstermeyen ve normal yaşamlarına devam eden birçok XYY erkeği toplumda bulunmaktadır.
- Ekstra Y kromozomu ile erkeklerde davranış bozuklukları gösterme eğilimi arasında yüksek fakat sabit olmayan bir ilişki vardır.

# 47,XYY durumu

TABLO 7.1

DEĞİŞİK SOSYAL KONUMDAKİ XYY BİREYLERİNİN FREKANSI

Durum	Sınırlamalar	Çalışılan Sayı	XYY Sayısı	XYY Frekansı
Kontrol grubu	Yenidoğanlar	28.366	29	%0.10
Akıl hastanesi-cezaevi	Boy kısıtlaması yok	4.239	82	1.93
Cezaevi	Boy kısıtlaması yok	5.805	26	0.44
Akıl hastanesi	Boy kısıtlaması yok	2.562	8	0.31
Akıl hastanesi-cezaevi	Boy kısıtlaması	1.048	48	4.61
Cezaevi	Boy kısıtlaması	1.683	31	1.84
Akıl hastanesi	Boy kısıtlaması	649	9	1.38

*Kaynak:* Hook, 1973, Tablolar 1-8'den derlenip liste haline getirilmiştir. American Association for the Advancement of Science.

# Embriyonik dönemde eşeyin oluşumu

- Gebeliğin 5. haftasında gonatları oluşturacak doku (primordiya), her bir embriyonik böbrekle birlikte bir çift çıkıntı oluşturur.
- Primordiyal germ hücreleri bu çıkıntılara göç eder ve burada bir dış korteks ve bir medulla oluşur.
- Korteks yumurtalığa doğru gelişirken, içteki medulla testis haline gelişir.

# Embriyonik dönemde eşeyin oluşumu

- Her embriyoda ayrıca iki takım farklılaşmamış erkek (Wolffian) ve dişi (Mullerian) kanalı bulunur.
- Genital çıkıntındaki hücreler XY taşıyorsa medulla bölgesinin testis haline gelmesi yaklaşık 7. haftada başlar.
- Y kromozomu olmaması durumunda erkek gelişimi olmaz ve genital çıkıntının korteks kısmı ovaryum dokularını oluşturur.

# Embriyonik dönemde eşeyin oluşumu

- Cinsiyete uygun erkek ya da dişi kanal sistemleri gelişirken, diğer kanal sistemleri dejenere olur.
- Erkek gelişiminin olmadığı durumda 12. haftada ovaryumlardaki oogoniumlar mayozla başlar.
- Bu dönemde ilk oositler saptanabilir.
- Gebeliğin 25. haftasında bütün oositler mayozda durdurulur.



# Embriyonik dönemde eşeyin oluşumu

- 10-15 yıl sonraki ergenlik dönemine kadar dormant halde kalırlar.
- Erkeklerde ilk spermatozoidler ergenlik dönemine ulaşıncaya kadar oluşturulmaz.

# Pseudoautosomal regions (PARs)

- Uzun süre Y kromozomunun genetik olarak hemen hemen boş olduğu düşünölmüştür.
- Ancak şimdi Y kromozomunun da genler içerdığı bilinmektedir.
- Y kromozomu üzerindeki bazı genlerin X kromozomu üzerinde homoloğu varken, diğer bazılarının ise yoktur.

# Pseudoautosomal regions (PARs)

- Y kromozomu üzerinde potansiyel olarak genetik işleve sahip bazı bölgeler mevcuttur.
- Yalancı otozomal bölgeler (pseudoautosomal regions, PARs) bunlardan birisidir.
- Bu bölgeler X kromozomundaki bölgeler ile homoloji göstermektedir.
- Mayoz sırasında bu bölgelerle bağlantı (sinaps) kurup rekombinasyona uğramaktadırlar.

# Pseudoautosomal regions (PARs)

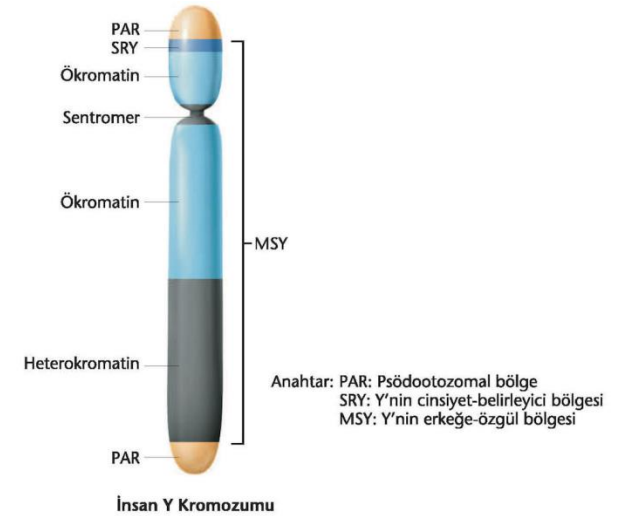
- Bu şekilde eşleşen bölgelerin varlığı, X ve Y' nin erkek gametogenezi sırasında ayrılması için oldukça önemlidir.
- Kromozomun yaklaşık % 95' lik geri kalan kısmı X kromozomu ile sinaps veya rekombinasyon yapmaz.
- Y' nin rekombinasyona uğramayan bölgesi (NRY, non-recombining region of the Y) olarak bilinir.

# Pseudoautosomal regions (PARs)

- Son dönemde araştırmacılar bu bölgeyi, Y' nin erkek özgül bölgesi (MSY, male-specific region of the Y) olarak tanımlarlar.
- MSY' nin bazı bölgeleri X kromozomundaki genler ile homoloji gösterirken, bazıları göstermez.

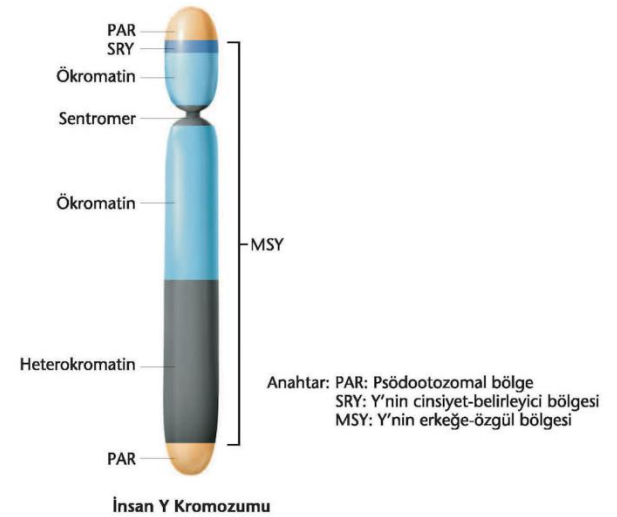
# Y kromozomunun bölgeleri

- MSY, işlevsel genleri içeren ökromatik bölgeler ve gen içermeyen heterokromatik bölgelerden oluşmaktadır.
- Ökromatin bölgesinde, Y kromozomunun kısa kolunun PAR bölgesinin yakınında erkek cinsiyet gelişimini kontrol eden cinsiyet belirleyen Y bölgesi (SRY, sex determining region of Y) bulunmaktadır.



# Y kromozomunun bölgeleri

- Y kromozomu ve bu bölgenin yokluğu insanlarda dişi gelişimi ile sonuçlanır.
- Bu gen X kromozomunda bulunmaz.



# Testis belirleyici faktör

- SRY, embriyonun farklılaşmamış gonadal dokusundan testislerin oluşturulmasını başlatan bir gen ürününü şifrelemektedir.
- Bu ürün testis belirleyici faktördür (TDF, testis determining factor).



# İstisnai bazı örnekler

- İnsanlarda iki X' e sahip olup, Y kromozomu taşımayan erkek bireyler vardır.
- Bu durumda Y kromozomunun SRY bölgesi X kromozomlarından birisinin yapısına katılmıştır.
- Bir X ve bir de Y kromozomu taşıyan dişi bireyler de mevcuttur.
- Ancak bu dişilerin Y kromozomunda genellikle SRY bölgesi kayıptır.

# SRY ve transgenik fare deneyleri

- Farelerde, insanlardaki SRY genine karşılık gelen SRY geni bulunmaktadır.
- Transgenik fareler, içine yabancı DNA enjekte edilmiş döllenenmiş yumurtalardan üretilmektedir.
- Fare SRY'si içeren DNA, XX kromozom yapısına sahip fare yumurtalarına enjekte edildiğinde, yeni meydana gelen neslin çoğu erkek olarak gelişir.

# SRY' ye yardımcı diğer genler

- İnsanda diğer bazı otozomal genlerin de SRY tarafından başlatılan ardışık genetik ifadelerin oluşturulmasından sorumlu olduğuna inanılmaktadır.
  - SOX9 (orijinalinde bir çeşit onkogendir)
  - WT1 (böbrek ve gonadları etkileyerek Wilms tümörüne neden olur)
  - SF1 (steroid metabolizmasını etkileyen enzimlerin düzenlenmesinde görev alır)

# MSY bölgesinin ayrıntıları

- David Page ve arkadaşları, 2003'te tamamlanan insan genom projesinden sonra Y kromozomunun MSY bölgesini ayrıntılarıyla rapor etmişlerdir.
- MSY yaklaşık olarak 23 milyon baz çifti ihtiva eder.
- Üç temel bölgeden oluşmaktadır:
  - X-transpoze bölge
  - X-dejeneratif bölge
  - Amplikonik bölge

# X-transpoze bölge

- MSY' nin % 15' ini kapsamaktadır.
- İnsanın evrimi sürecinde (3-4 milyon yıl önce) modern insanın X kromozomundan köken aldığı düşünülmektedir.
- Modern insanın X kromozomunun Xq21 bölgesi ile % 99 oranında benzerlik göstermektedir.

# X-dejeneratif bölge

- MSY' nin % 20' sini kapsamaktadır.
- Bu bölgenin DNA dizileri, X kromozomu ile daha az benzeşmektedir.
- Evrimsel süreçte dejenerasyona uğramış dizilerin varlığıyla işlevsel özellikleri kaybolan birçok pseudogen' in bulunduğu 27 tek kopya genleri içermektedir.

# X-dejeneratif bölge

- Bu 27 genetik birimden 14 tanesi transkripsiyona uğrama yeteneğine sahiptir.
- Bunlardan birisi, daha önceki slaytlarda tartışılan SRY genidir.
- SRY geni sadece testislerde ifade edilirken, diğer X-dejeneratif genler vücuttaki tüm dokularda yaygın olarak ifade edilir.

# Amplikonik bölge

- Testislerin gelişimi ile yakından ilişkili genleri barındırmaktadır.
- Bu genlerin X kromozomunda karşılıkları bulunmamaktadır.
- Bu genlerin ifadeleri sadece testislerde olmaktadır.
- Bu bölgede 9 gen ailesine bölünmüş 60 adet transkripsiyon birimi bulunmaktadır.



# Amplikonik bölge

- Her ailenin üyesi hemen hemen benzer (% 98' den fazla) DNA dizilerine sahiptir.
- Her tekrar birimi bir amplikon' dur.
- Amplikonik bölge genleri, testislerin işlevi ve gelişimi için özgül olan proteinleri şifrelemektedir.

# Amplikonik bölge

- Bu genlerin birçoğu erkeklerde döl verimliliği ile yakından ilişkilidir.
- Erkeklerde kısırlık sorununun, bu genlerdeki mutasyonlarla bağlantılı olduğuna inanılmaktadır.

# Eşey oranları

- İki eşey tipi de gelişim esnasında eşit olarak yaşama şansına sahiptir.
- Sonuçta erkek ve dişi yavru bireylerin oranı 1:1 olacaktır.
- Her iki eşeyin eşit sayıda meydana gelmesindeki potansiyel göz önüne alınarak, erkek bireylerin dişi bireylere gerçek oranı araştırılmıştır.
- Bu orana eşey oranı adı verilmiştir.

# Eşey oranları

- Eşey oranı iki şekilde ölçülebilir:
  - Primer eşey oranı: Bir popülasyonda hamilelik sırasında erkeklerin dişilere oranını yansıtır.
  - Sekonder eşey oranı: Her bir eşeyin doğumdaki oranını yansıtır.
- Sekonder eşey oranını belirlemek daha kolaydır, fakat embriyonik ya da fetal ölümleri oranlamadığı için dezavantajlıdır.

# Sekonder eşey oranı istatistikleri

- Sekonder eşey oranı, insan popülasyonunda 1969' da dünya genelindeki nüfus sayımı verileri kullanılarak saptanmıştır.
- Sonuçta oranın 1.0' a eşit olmadığı bulunmuştur.
- Birleşik Devletler' de beyaz ırk popülasyonunda sekonder eşey oranı 1.06' dan biraz düşüktür.

# Sekonder eşey oranı istatistikleri

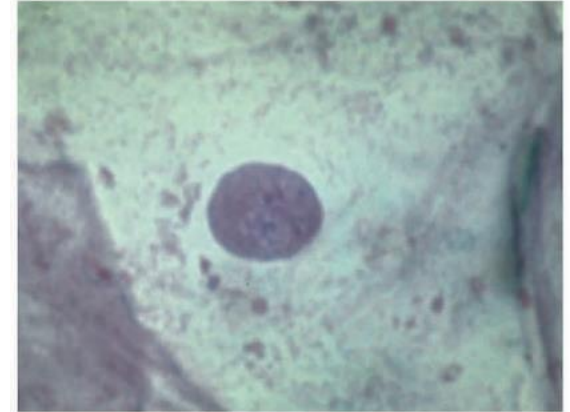
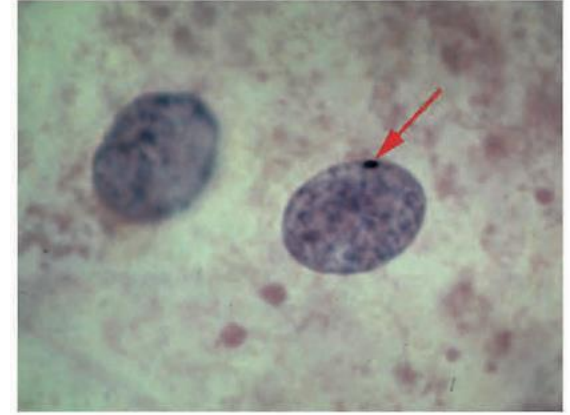
- Bu, her 100 kadına karşı 106 erkeğin olduğunu göstermektedir.
- 1995' de bu oran 1.05' in biraz altına düşmüştür.
- Birleşik Devletler' de Afrikalı-Amerikan populasyonunda bu oran 1.025' dir.
- Diğer ülkelerdeki erkek birey doğumu bu değerlerden daha büyüktür.
- Örn; Kore' de sekonder eşey oranı 1.15' dir.

# Dozaj ayarlaması

- Normal bir kadında iki X, normal bir erkekte ise sadece bir X kromozomu vardır.
- Bu eşitsizlik, bütün X' e bağlı genler için erkekler ve kadınlar arasında genetik doz sorunu yaratır.

# Barr cisimcikleri

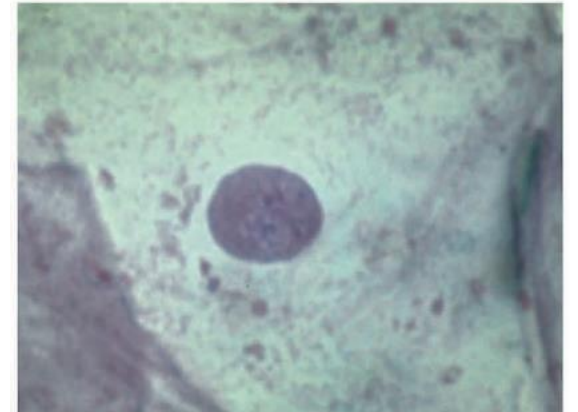
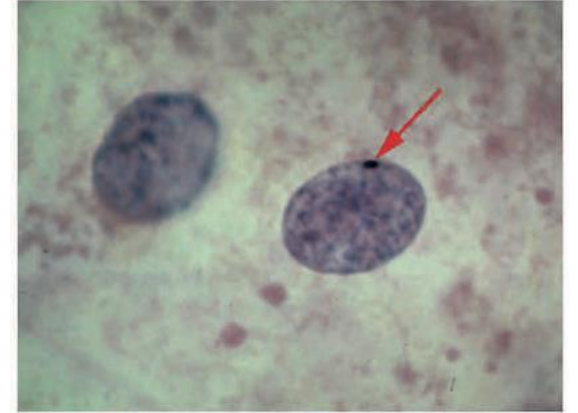
- Murray L. Barr ve Ewart G. Bertram'ın dişi kediler üzerinde yaptığı deneylerde X kromozomu doz eşitsizliğinin dengelenmesi için genetik bir mekanizmanın bulunduğu gösterilmiştir.
- Araştırmacılar, dişi kedilerin interfaz safhasındaki sinir hücrelerinde koyu boyanan cisimcikler saptamışlardır.





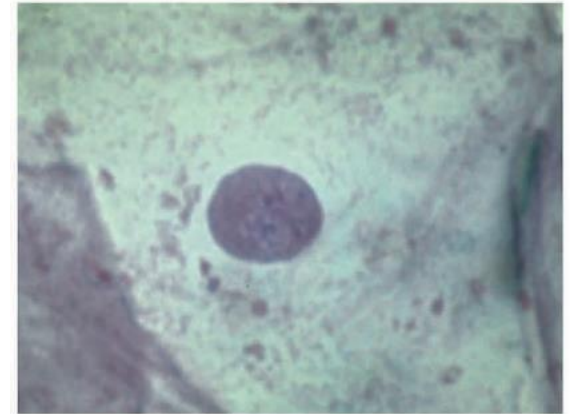
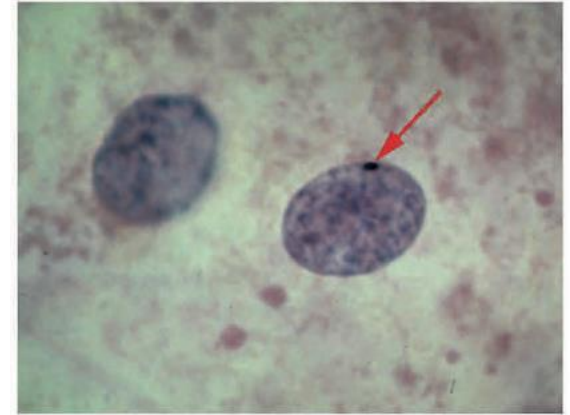
# Barr cisimcikleri

- Bu cisimcikler erkek kedilerin aynı tip hücrelerinde bulunmamaktadır.
- İnsanlarda bu cisimcikler kadınların yanak mukozası hücrelerinde veya fibroblastlarda kolayca görülmektedir.
- Ancak erkeklerin aynı tip dokularında bu cisimcikler bulunmamaktadır.



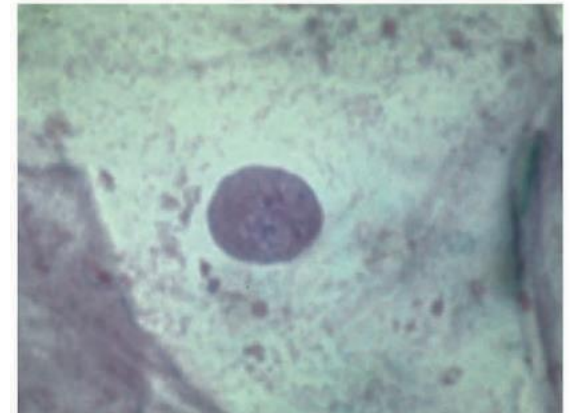
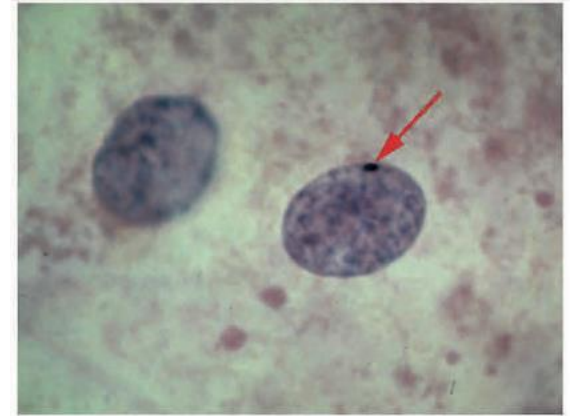
# Barr cisimcikleri

- Eşey kromatin cisimciği ya da Barr cisimciği olarak bilinen bu yapı inaktive edilmiş X kromozomudur.
- Eğer dişi bireylerin hücrelerindeki iki X kromozomundan biri inaktif olursa, dişi ve erkek bireylerde ifade edilen genetik bilginin dozajı eşit olur.



# Barr cisimcikleri

- Kaç tane X kromozomu olduğuna bakılmaksızın, bir tanesi hariç, tüm X kromozomları inaktive olabilmektedir.
- Turner sendromu (45,X) bireylerde Barr cisimciği görülmez.





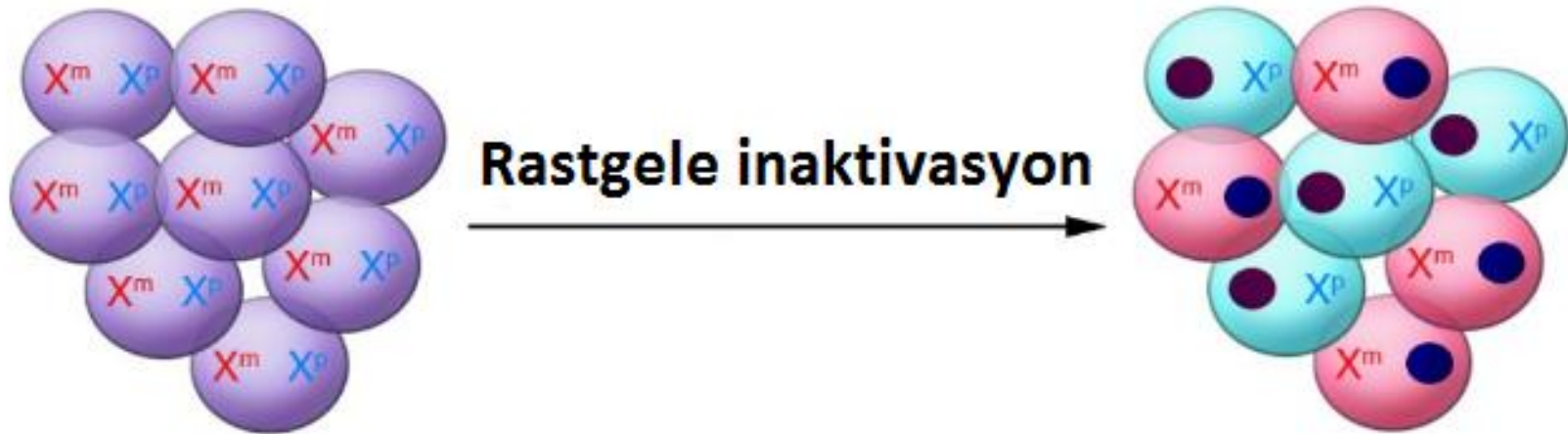
# Birkaç soru soralım !!!

- Memeli dişi bireylerindeki X kromozomlarından biri anneden diğeri babadan gelir.
- Bunlardan hangisi inaktive edilir?
- Inaktive edilme rastgele midir?
- Bütün somatik hücrelerde aynı kromozom mu aktiftir?

# Lyon hipotezi

- Marry Lyon ve Liane Russell, 1961' de birbirinden bağımsız olarak bu soruları cevaplayan bir hipotez önerdiler.
- X kromozomu inaktivasyonunun, embriyonik gelişimin erken evrelerindeki somatik hücrelerde rastgele olduğunu,
- Ve bütün oğul hücrelerde aynı X kromozomunun inaktive edildiğini ileri sürdüler.

# Lyon hipotezi



# Lyon hipotezi

- Bu görüş Lyon hipotezi olarak bilinmektedir.
- X' e bağlı kürk rengini belirleyen genler yönünden heterozigot olan dişi farelerde yapılan gözlemlere dayalı bir hipotezdir.
- Heterozigot olan dişilerin pigmentasyonu beneklidir.
- Büyük beneklerin rengini veren allel bir X' in ve diğer benek rengini oluşturan allel de diğer X kromozomunun üzerindedir.



# Lyon hipotezi

- Bu şekildeki bir fenotipik yapılanma, bitişik benek hücrelerindeki farklı X kromozomlarının inaktive olmasının sonucu ortaya çıkmaktadır.
- Benzer durumlar aşağıdaki kediler için de geçerlidir:
  - Siyah ve sarı-turuncu benekli kara kaplumbağa desenli dişi kediler
  - Calico denilen beyaz-siyah-turuncu renkli dişi kediler



# Lyon hipotezi

- X'e bağlı krk rengi desenleri erkek kedilerde oluşmaz.
- Onların tüm hücreleri anneden gelen tek bir X kromozomu içermektedir.
- Erkek kediler X' e bağlı krk rengi alleli için hemizigottur.



# İlave deliller

- Biyopsi yoluyla elde edilen insan fibroblast hücreleri *in vitro* ortamda kültüre alınmıştır.
- Eğer hücreler tek bir hücreden köken alıyorsa klon olarak isimlendirilirler.
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) sentezi X' e bağlı bir gen tarafından kontrol edilir.

# İlave deliller

- Bu genin çok sayıda mutant alleli bulunmaktadır.
- Bu mutantların ürünleri, elektroforezde farklı bant profilleri gösterir.
- Fibroblastlar, G6PD' nin farklı allelik formları için heterozigot dişi bireylerden alınarak çalışılmıştır.
- Böyle bir dişi birey Lyon hipotezine göre iki klona sahip olmalıdır.

# İlave deliller

- Bu klonların her biri yaklaşık olarak eşit oranda G6PD' nin iki farklı elektroforetik formunu göstermelidir.
- 1963' te Ronald Davidson ve arkadaşları, heterozigot bir kadından alınan 14 klon üzerinde deney yapmışlardır.
- Bunlardan 7' si enzimin yalnızca bir formunu, diğer 7' si ise diğer formunu göstermiştir.

# İlave deliller

- Klonların hiçbirisi, enzimin her iki formunu da birlikte üretmemiştir.
- X kromozomunun Barr cisimciğine inaktivasyonu bazen “iyonizasyon” olarak da ifade edilmektedir.
- Lyon hipotezine göre memeli dişi bireyler tüm heterozigot X’ e bağlı alleller için mozaik yapıdadırlar.
- Vücudun bazı bölgelerinde sadece anasal kökenli alleller ifade edilirken, diğer bazı bölgelerinde babaya ait alleller ifade edilir.

# Örnekler: Kırmızı-yeşil renk körlüğü

- X'e bağlı çekinik bir hastalıktır.
- Hemizigot erkekler, tüm retinal hücrelerinde tamamen renk körüdürler.
- Heterozigot dişiler, bozuk renk algılaması olan bölgeler ile onun çevresinde normal renk algılayan bölgeler bulunan mozaik yapılara sahiptirler.

# Örnekler: Anhidrotik ektodermal displazy

- Hemizigot erkekler dişlerin olmaması, seyrek saç ve ter bezlerinin olmaması gibi özellikler gösterirler.
- Heterozigot dişi bireylerin derilerinde rastgele dağılım gösteren ter bezleri bulunan ve bulunmayan bölgeler vardır.





# Inaktivasyon mekanizması

- Inaktivasyon mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.
- Kontrol birimi, memeli X kromozomunun X-inaktivasyon merkezi (X-inactivation center, Xic) denilen bir bölgesidir.
- Kromozomun p koluna yakın (proksimal) ucunda bulunur.
- Bu bölgedeki genlerin ifadesi ile X kromozomunun inaktivasyonu sağlanmaktadır.

# Inaktivasyon mekanizması

- Xic yaklaşık olarak 1 Mb ( $10^6$  baz çifti) uzunluğundadır.
- Regülatör (düzenleyici) olduğu varsayılan birkaç genetik bölge ve dört genden oluşmaktadır.
- Bunlardan birisi olan X-inaktif spesifik transkript (Xist), Xic bölgesi içerisinde önemli ve kritik bir gendir.

# Inaktivasyon mekanizması

- Bu genden transkribe edilen RNA ile yapılan çalışmalarda ilginç gözlemler elde edilmiştir.
- RNA oldukça büyük olup geniş bir açık okuma çerçevesinden (open reading frame) yoksundur.
- ORF, RNA'nın proteine translasyonu için gerekli bilgileri taşır.
- Bu nedenle bu RNA'nın translasyonu olmaz.

# Inaktivasyon mekanizması

- Xist' in RNA ürünlerinin yayılarak X kromozomunu ceket gibi örttüğü düşünölmektedir.
- Bu ürünler bir çeşit moleküler “kafes” oluşturarak kromozomu kapatır ve onu inaktive eder.
- 1996 yılında Graeue Penny ve arkadaşları kromozom inaktivasyonunda Xist' in transkripsiyonunun önemli bir rolü olduğuna ilişkin bir delil elde etmişlerdir.

# Inaktivasyon mekanizması

- Araştırmacılar, Xist geninde 7 kb' lik bir delesyon meydana getirmişlerdir.
- Bu mutasyonu taşıyan kromozomlar inaktive olma özelliklerini kaybetmişlerdir.

## Y kromozomu *Drosophila*' da eşeyi belirlemez !!!

- *Drosophila*' da erkek ve dişiler, insanlardaki gibi aynı genel eşey kromozomlarına sahiptir (XX ve XY).
- Buradan hareketle Y kromozomunun bu canlılarda erkek eşeyi belirlediği sonucu çıkarılabilir.
- Ancak 1916' da Calvin Bridges tarafından yapılan titiz bir çalışma ile Y kromozomunun cinsiyeti belirlemediği tespit edilmiştir.

## Y kromozomu *Drosophila*' da eşeyi belirlemez !!!

- Araştırmacı, cinsiyetin belirlenmesinde her iki X kromozomunun ve otozomal kromozomların birlikte ve kritik bir rol üstlendiğini öne sürmüştür.
- Çalışmaları sırasında anormal eşey kromozomu sayı ve kombinasyonuna sahip sinekleri incelemiştir.
- XXY sineklerinin normal dişiler ve XO sineklerinin ise kısır erkekler olduğunu bulmuştur.

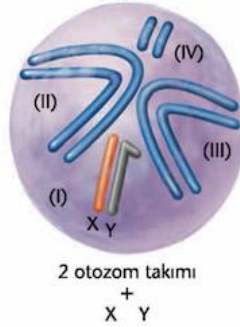
## Y kromozomu *Drosophila*' da eşeyi belirlemez !!!

- Y kromozomunun XXY sineklerde bulunması erkek eşey oluşumuna ve XO sineklerde bulunmayışı ise dişi eşey oluşumuna NEDEN OLMAMIŞTIR.
- Bridges, eşey belirlenmesindeki kritik ve en önemli faktörün, X kromozomlarının mevcut haploit otozom (A) takımına oranı olduğunu belirlemişlerdir.



# Y kromozomu *Drosophila*' da eşeyi belirlemez !!!

Normal diploit erkek



Kromozom kompozisyonu	Kromozom tertibi	X kromozomlarının otozom takımlarına oranı	Eşeysel morfoloji
	3X/2A	1.5	Meta dişi
	3X/3A	1.0	Dişi
	2X/2A	1.0	Dişi
	3X/4A	0.75	Ara cinsiyet
	2X/3A	0.67	Ara cinsiyet
	X/2A	0.50	Erkek
	XY/2A	0.50	Erkek
	XY/3A	0.33	Meta erkek

## Y kromozomu *Drosophila*' da eşeyi belirlemez !!!

- *Drosophila*' da eşeyin belirlenmesinde görev alan çok sayıda mutant gen tanımlanmıştır.
  - Transformer (tra)
  - Sexletal (Sxl)

# *Drosophila*' da dozaj ayarlaması

- *Drosophila*' da X kromozomu inaktivasyonu görülmediği için dozaj ayarlama mekanizması memelilerinkinden farklıdır.
- Bunun yerine, erkek bireylerdeki X' e bağlı genlerin transkripsiyonu dişilerdekine göre iki kez daha fazla olmaktadır.

# *Drosophila*' da dozaj ayarlaması

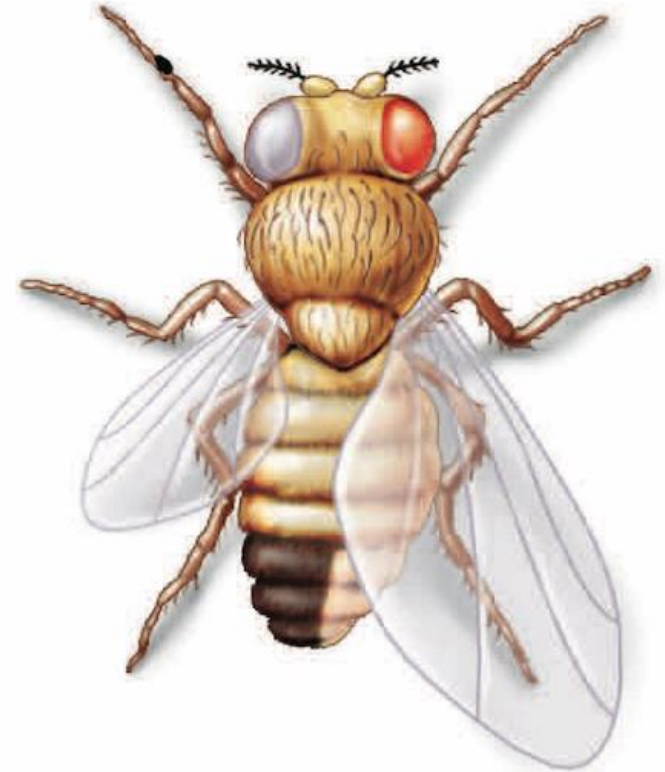
- İlginç bir durum: X' e bağlı gen grupları otozomların yapısına katılırsa doz ayarlaması bu durumdan etkilenmeden devam etmektedir.
- *Drosophila*' da doz ayarlamasından sorumlu ana gen Slx' tir.
- Slx, eşeyin belirlenmesi esnasında dişi cinsiyet farklılaşmasını indükler.

# mle (maleless) geni

- Otozomal bir gendir.
- X kromozomunun birçok bölgesine bağlanan bir proteini şifreler.
- Böylelikle erkeklerde X' e bağlı genetik ifadenin artmasına yol açar.

# *Drosophila* mozaikleri

- Yandaki şekilde bulunan sinek, diğer tüm dişilerin X' e bağlı beyaz göz (w) ve minyatür kanat (m) yönünden heterozigot olduğu bir stoktan alınmıştır.
- Bu sinek bilateral ginandromorf' tur.
- Vücudun bir yanı (sol) erkek olarak gelişirken, diğer yanı (sağ) dişi olarak gelişmektedir.



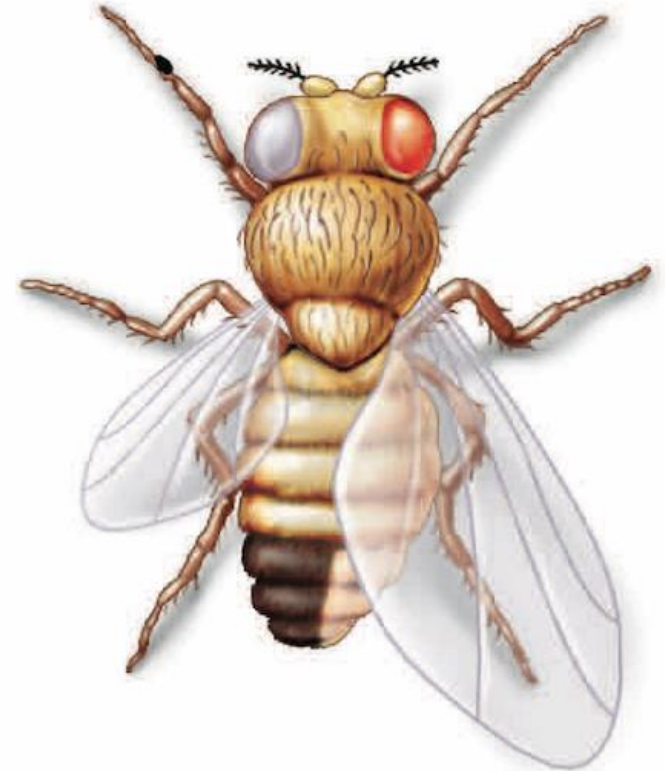
# Peki bu nasıl olmaktadır?

- Dişi zigot (beyaz göz ve minyatür kanat açısından heterozigot) X kromozomlarından birisini ilk mitotik bölünme sırasında kaybedebilir.
- Bu durumda oluşan iki yavru hücrenin genotipleri sırasıyla XX ve XO olacaktır.



# Peki bu nasıl olmaktadır?

- Böylece bir hücre dişi, diğer hücre erkek olacaktır.
- Hücrelerden her biri embriyogenez sırasında, vücudun sağ ve sol yarısını yapan tüm soy hücrelerinin oluşturulmasından sorumludur.
- Erkek yarı taraf beyaz-minyatür fenotip gösterdiğine göre,  $w^+m^+$  allellerini taşıyan X kromozomu kayıptır.





# Sürüngenlerde cinsiyetin belirlenmesi

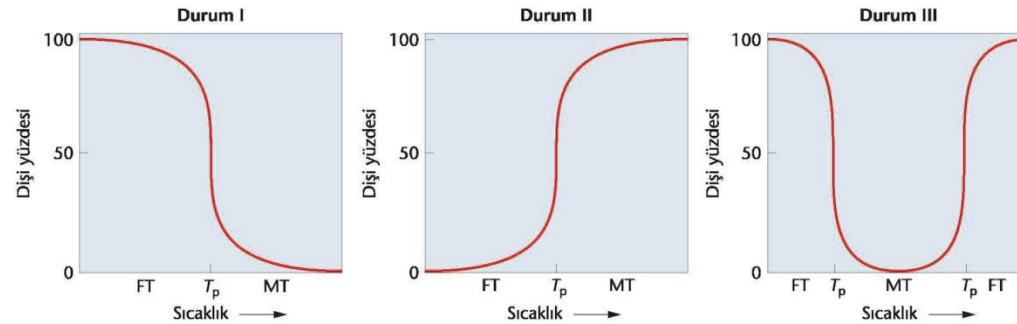
- Birçok sürüngen türünde cinsiyetin belirlenmesi eşey kromozomlarının bileşimleriyle sağlanmaktadır.
- Aralarında çingiraklı yılanın da bulunduğu birçok yılan türünde ZZ/ZW sistemi etkilidir.
- Ancak boğa ve piton yılanlarında her iki cinsiyette de bir cinsiyet kromozomunu diğerinden ayırarak mümkün değildir.

# Sürüngenlerde cinsiyetin belirlenmesi

- Kertenkelede ise türe bağlı olarak XX/XY ve ZZ/ZW sistemlerinin her ikisi de bulunur.
- Tüm timsahları, birçok kaplumbağayı ve bazı kertenkeleleri içeren diğer sürüngen türlerinde cinsiyeti embriyonik gelişimin kritik bir döneminde yumurtaların inkübasyon sıcaklığına göre belirlenir.

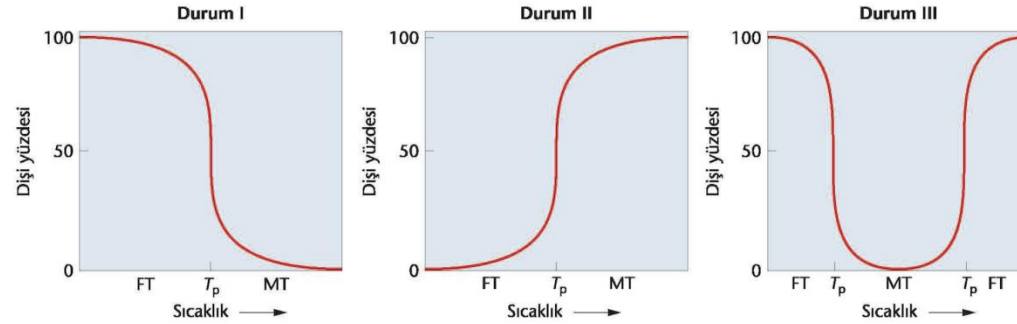
# Sıcaklığa bağlı eşey belirlenmesi (TSD)

- Temperature-dependent sex determination (TSD) olarak da bilinir.
- Aşağıdaki şekilde üç farklı TSD modeli bulunmaktadır.



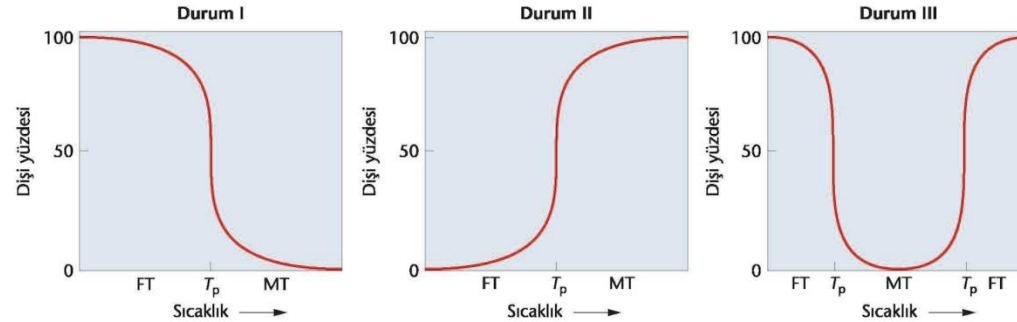
# Sıcaklığa bağlı eşey belirlenmesi (TSD)

- İlk iki modelde düşük sıcaklıkta % 100 dişi bireyler oluşurken, yüksek sıcaklıkta % 100 erkek bireyler oluşmaktadır (Durum I).
- Durum II' de ise bunun tam tersi söz konusudur.



# Sıcaklığa bağlı eşey belirlenmesi (TSD)

- Durum III' te ise düşük ve yüksek sıcaklıklar % 100 oranında dişileri meydana getirirken, ara sıcaklıklar ise değişik oranlarda erkek bireyleri oluşturur.



# Peki sıcaklık neyi etkiler ?

- Sıcaklığın, yumurta inkübasyonu sürecinde steroidleri (örn; östrojen) ve onları sentezleyen enzimleri etkilediği düşünülmektedir.
- Sıcaklık; östrojenler, androjenler ve bunların sentezini kontrol eden enzimlerin inhibitörlerinin üzerine de etki göstermektedir.
- Bu etki, ovaryum ve testislerin eşeyssel farklılaşmasında rol oynamaktadır.
- Özellikle aromataz enzimi androjenleri östrojenlere çevirir.