

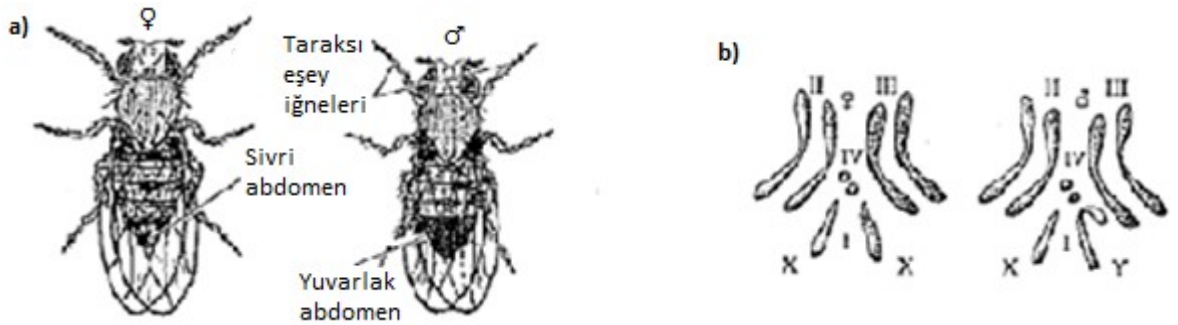
4 EŞEY BELİRLENMESİ VE EŞEYE BAĞLI KALITIM

Yirminci yüzyılın başlarına gelindiğinde sitolojik çalışmalar, her türün hücrelerinde belli sayıda kromozom olduğunu ve hücre bölünmelerinin mekanizmalarını açığa çıkarmıştı. 1902 yılında Walter Sutton ve Teodor Boveri birbirlerinden bağımsız olarak, kromozomların bir nesilden sonrakine geçişi ile genlerin bir nesilden sonrakine geçişinin sıkı bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya attılar. Bu ilişkiyi açıklamak için **kromozom teorisini** önerdiler. Kromozom teorisinin esası kromozomların genleri taşıdığı görüşüdür. Bu bölümde kromozom teorisi çalışmaları sırasında yapılan deneyler üzerinden eşey kromozomu ile gerçekleşen kalıtımın esasları ve eşey belirlenmesinin genetik temelleri özetlenmektedir.

4.1 Eşey Kromozomları

Kromozom teorisi bazı genlerin kalıtsal davranışlarının eşey kromozomlarının taşınması ile bağlantılı olduğunu gösteren deneylerden gelen verilerle desteklenmiştir. Eşey kromozomu ökaryotik organizmaların çoğunda iki eşeyde (dişi ve erkek) farklılık gösteren kromozomdur. Bu farklılık temsil edilip edilmeme ve temsil edilme sayısı bakımından olabilir. Hayvanların çoğunda bireyin eşey kromozom kompozisyonu bireyin eşeyiyle doğrudan bağlantılıdır.

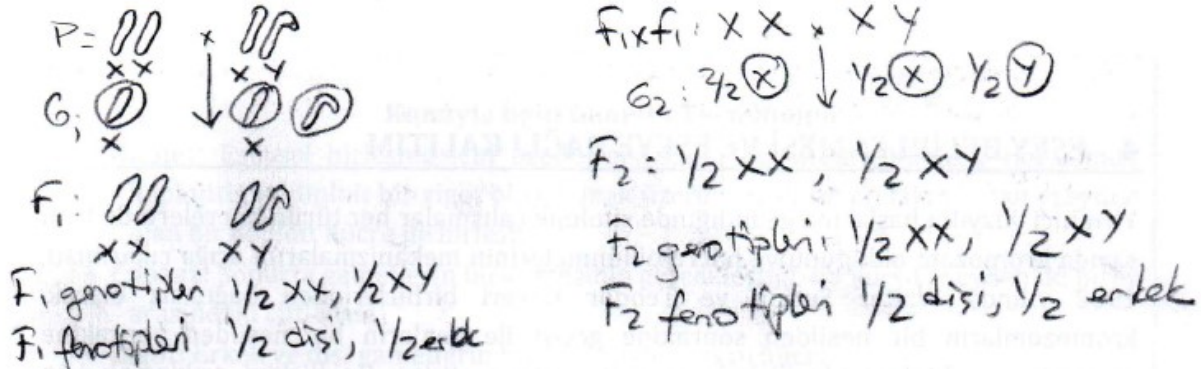
Eşey kromozomları tipik olarak X kromozomu ve Y kromozomu olarak tanımlanır. X ve Y kromozomları şekil olarak ve fonksiyon olarak farklıdır. İnsanlarda ve meyve sineklerinde (*Drosophila melanogaster*) dişiler iki X kromozomuna (XX) ve erkekler bir X ve bir Y kromozomuna (XY) sahiptirler (Şekil 4.1). Eşey kromozom içeriği bakımından erkekler iki tip gamet (X ve Y), dişiler ise tek tip gamet oluşturduğundan erkekler **heterogametik**, dişileri ise **homogametik** olarak adlandırılırlar. *Drosophila*'da X ve Y kromozomları büyüklük olarak aynı fakat şekil olarak farklıdır.



Şekil 4.1: *Drosophila melanogaster*'in erkek ve dişilerinin fenotipik görünümü ve (b) karyotipleri

X ve Y kromozomlarının nesilden nesile geçiş mekanizması basittir. Şematik olarak gösterilirken X kromozomları bir "/" (kesme) şeklinde, Y kromozomunda "/" (kırık kesme) şeklinde gösterilir. Anne X taşıyan gametler, baba X ve Y taşıyan gametler üretir.

Bu gametlerin rasgele birleşmesi ile $\frac{1}{2}$ XX (dişi) ve $\frac{1}{2}$ XY (erkek) sinekler oluşur (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Erkekler XY ve dişiler XX olan bir organizmada X ve Y kromozomlarının kalıtımı.

4.2 Eşey Bağlantısı

Kromozom teorisini destekleyen deneyler 1910 yılında Thomas Hunt Morgan tarafından *Drosophila* üzerinde gerçekleştirilmiştir. Morgan göz rengi bakımından saf döl erkek sinekler arasında yabancı tip kırmızı gözlülük yerine (beklenen) beyaz gözlü bir erkek sinek belirlemiştir. [Yabancı tip terimi fenotip ve genotip bakımından bir organizmanın yabancı populasyonunda en sıklıkla mevcut bir suş, organizma veya geni ifade eder]. Sözelimi hepsi yabancı tip geni taşıyan bir *Drosophila* suşu tuğla kırmızısı göz rengine sahiptir. Bütün erkekler ve dişiler kırmızı gözlüdürler. Yabancı tip gende meydana gelen mutasyonlar sonucu beyaz gözün oluşmasına neden olan bir mutant allel meydana gelir. Mutant allel yabancı tip allele baskın veya çekinik olabilir. *Drosophila*'da mutant allel (beyaz göz alleli) yabancı tip allele (kırmızı göz alleli) çekiniktir. Dolayısıyla Morgan'ın belirlediği beyaz gözlü erkek bir mutasyon sonucu oluşmuştur.

***Drosophila* Genetik Sembolleme Sistemi**

Drosophila'da Mendel sembolleme sisteminden farklı bir sistem kullanılır ve daha yaygın kabul görür. Bu sisteme göre bir karakterden sorumlu gen isimlendirilirken resesif allelin isminden faydalanılır. Sözelimi göz rengi için *w* (white !). Yabancı allel "*w*⁺" veya eğer karışıklık olmayacaksa sadece "+" şeklinde gösterilir ve mutant allellere bir işaret konmaz. Kromozomlar gösterilirken "/"sembolü kullanılır. Böylece *w*⁺/*w* veya *w*⁺/*w* şeklinde bir gösterimde iki homolog kromozom gösterilmiş olur. Y kromozomu gösteriminde ise *w*⁺/Y veya *w*⁺/ sembolleme şekilleri kullanılabilir. Bazen allelleri ifade etmek için ikili semboller kullanılabilir *Cy*⁺/*Cy* veya *w*⁺/*Cy*. Konuya uygunluğuna göre Mendel sistemi (*A/a*) veya *Drosophila* sistemi (*a*⁺/*a*) kullanılabilir.

Morgan aynı stoktan beyaz gözlü erkeklerle kırmızı gözlü dişileri çaprazladığında F1 sineklerinin hepsi kırmızı gözlü olduğundan mutant allelin çekinik olduğuna karar

vermiştir. Sonra F₁ bireylerini kendi aralarında çaprazlamaya bırakmış F₂ sineklerinin fenotiplerini belirlemiştir:

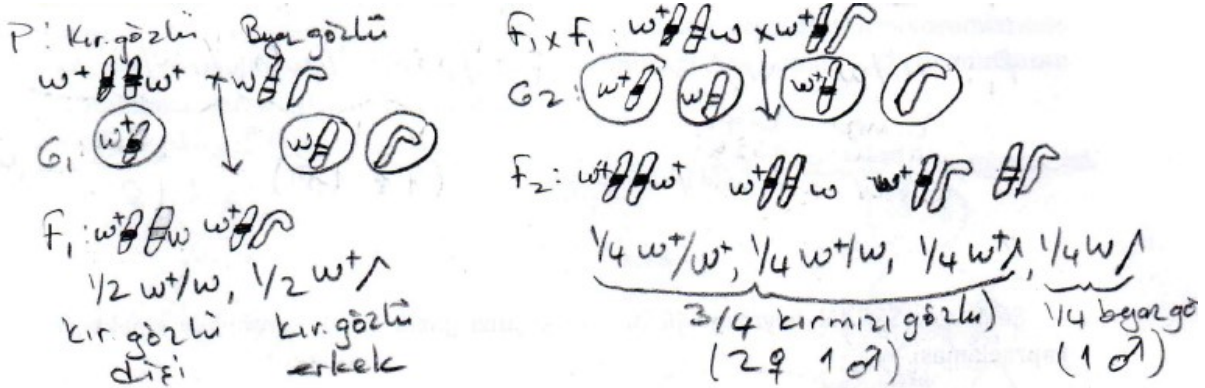
3470 kırmızı gözlü

782 beyaz gözlü

Bu sonuçlara göre resesif fenotipi taşıyan bireylerin sayısı Mendel'in 3:1 oranını sağlamak için çok düşüktür. Ayrıca Morgan bütün beyaz gözlü bireylerin erkek olduğunu belirledi. (Morgan daha sonra beklenenden daha düşük beyaz gözlü birey sayısının beyaz gözlü bireylerin yaşama yeteneklerinin düşüklüğünden kaynaklandığını belirlemiştir).

Morgan göz rengi geninin X kromozomu üzerinde bulunduğunu ortaya attı. Erkekler tek bir X kromozomuna sahip olduğundan gen bir defa temsil edilir. Dolayısıyla erkek bireyler X kromozomu üzerindeki genler bakımından **hemizigott**lar. Sözelimi *Drosophila* erkekleri tek bir X kromozomu ve dolayısıyla bir beyaz göz alleli taşırlar, genomlarında diğer bir göz rengi alleli yoktur. P nesli beyaz gözlü erkek sineği dolayısıyla tek bir resesif göz rengi alleli taşır, dişi ise saf döl olduğundan her iki allel de yabancı tip yani kırmızı göz allelidir (Şekil 4.3).

F₁'de X kromozomlarını annelerinden alan erkeklerin tamamı (X kromozomlarında w⁺ alleli olduğundan) kırmızı gözlü olacaklardır. Dişiler baskın w⁺ allelini annelerinden gelen X kromozomundan alırlar, ancak babalarından gelen X kromozomundan da w resesif allelini alacaklardır. Dolayısıyla dişiler de kırmızı gözlü olurlar.

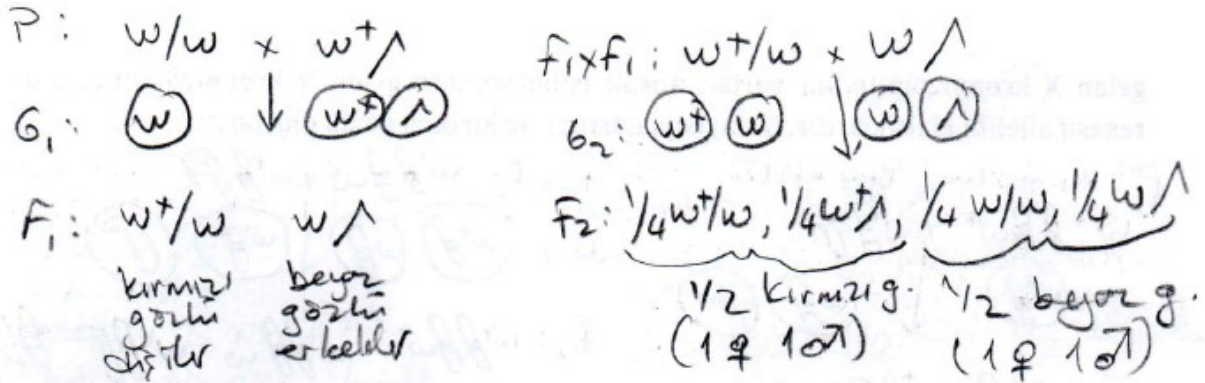


Şekil 4.3: *Drosophila melanogaster*'de kırmızı ve beyaz gözlülüğün X-bağılantılı kalıtımı.

Morgan F₂ bireyleri elde etmek için F₁ kırmızı gözlü dişileriyle F₁ kırmızı gözlü erkeklerini çaprazladı. F₂'de anneden w allelini taşıyan X kromozomunu alan erkeler beyaz gözlü; w⁺ allelini taşıyan X kromozomunu alanlar kırmızı gözlü olurlar. Bu çaprazda görülen bir allelin erkek atadan dişi yavruya ("kız çocuğuna"), dişi yavrudan erkek toruna (F₂ ♂) geçişi **çapraz geçişli kalıtım** (criss cross inheritance) olarak adlandırılır.

Morgan ayrıca saf döl beyaz gözlü dişi ile (homozigot w, w/w) kırmızı gözlü erkekleri (hemizigot w⁺, w⁺/) çaprazladı. (Birinci çaprazlamanın eşeyler bakımından tersi, çift yönlü çaprazlama. Mendel kurallarına göre aynı sonuç gözlenmeli !) (Şekil 4.4). Bütün F₁ dişileri w⁺ taşıyan X kromozomunu babalarından w taşıyan diğer X kromozomunu annelerinden alırlar ve göz rengi allelleri bakımından heterozigotturlar (w⁺/w) ve kırmızı

gözlüdürler. Bütün F_1 erkekleri w taşıyan X kromozomlarını annelerinden alırlar, babalarından ise Y kromozomunu aldıklarından hemizigot (w/\wedge) ve beyaz gözlüdürler. Bu sonuçlar $w^+/w^+ \times w/\wedge$ çaprazlaması sonuçlarıyla aynı değildir.



Şekil 4.4: Saf döl beyaz gözlü dişi ile kırmızı gözlü erkek *Drosophila* sineklerinin çaprazlaması.

F_1 sinekleri arasındaki çaprazlama sonucunda ($w^+/w \times w/\wedge$) F_2 'de eşit sayıda kırmızı ve beyaz gözlü erkek ve dişiler oluşur. Bu sonuçlar ilk çaprazlamadaki ($w^+/w^+ \times w/\wedge$) F_2 'de oluşan 3:1 oranına ve ayrıca dişilerin tamamının kırmızı gözlü ve erkeklerin yarısının kırmızı gözlü diğer yarısının beyaz gözlü olma durumuna uymaz. Dolayısıyla çift yönlü çaprazlamalar sonucu oluşan fenotipik oranlardaki farklılık eşey kromozomlarının ve taşıdıkları genlerin taşınma özelliklerinin otozom kromozomlarından farklı olduğunu gösterir.

Drosophila sineklerinin göz rengini belirleyen genlerin X kromozomu üzerinde bulunduğunu bugün artık biliyoruz. Bu tip karakterler **X-bağlantılı** karakterler olarak ifade edilir. X kromozomu üzerinde bulunan genlerin kalıtım şekli de **X-bağlantılı kalıtım** olarak adlandırılır. X ve Y kromozomları (eşey kromozomları) üzerindeki genlerle gerçekleşen kalıtım şekli **eşey bağlantılı kalıtım** olarak adlandırılır. X-bağlantılı genlerin kalıtımında iki yönlü çaprazlamaların sonuçları aynı değildir ve eşeyler arasında farklı fenotip oranları oluşur. Otozomal kromozomlar üzerindeki genlerin kalıtımında ise iki yönlü çaprazlamaların sonuçları aynıdır, eşeyler arasında farklı fenotip oranları oluşmaz. Ayrıca, Morgan'ın sonuçları genlerin kromozomlar üzerinde bulunduğunu söyleyen kromozom teorisini desteklemiştir. Morgan X kromozomu üzerindeki diğer genleri de farklı organizmalarda incelemiş ve aynı sonuçlara ulaşmıştır.

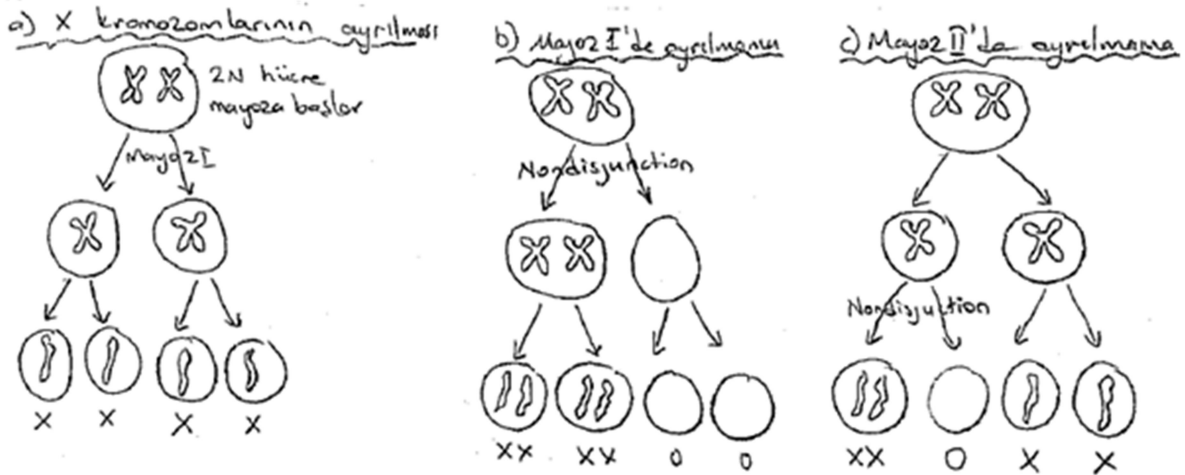
Özet olarak; eşey bağlantısı genlerin ökaryotların eşey kromozomlarıyla bağlantılı olmasını ifade eder. Bu genler ve kontrol ettikleri fenotipik karakterler eşey bağlantılı olarak ifade edilir. X kromozomu üzerinde bulunan genler X-bağlantılıdır. Morgan'ın öncülük ettiği *Drosophila*'nın eşey bağlantılı genleriyle yaptığı çalışmalar kromozom teorisini güçlü bir şekilde destekler (ancak ispatlamaz!).

4.3 X Kromozomlarında Ayrılmama (Nondisjunction)

Kromozom teorisine daha fazla kanıt Morgan'ın öğrencisi Calvin P. Bridges'in çalışmalarından gelmiştir. Morgan'ın çalışmalarının sonuçlarına göre saf döl beyaz gözlü dişi

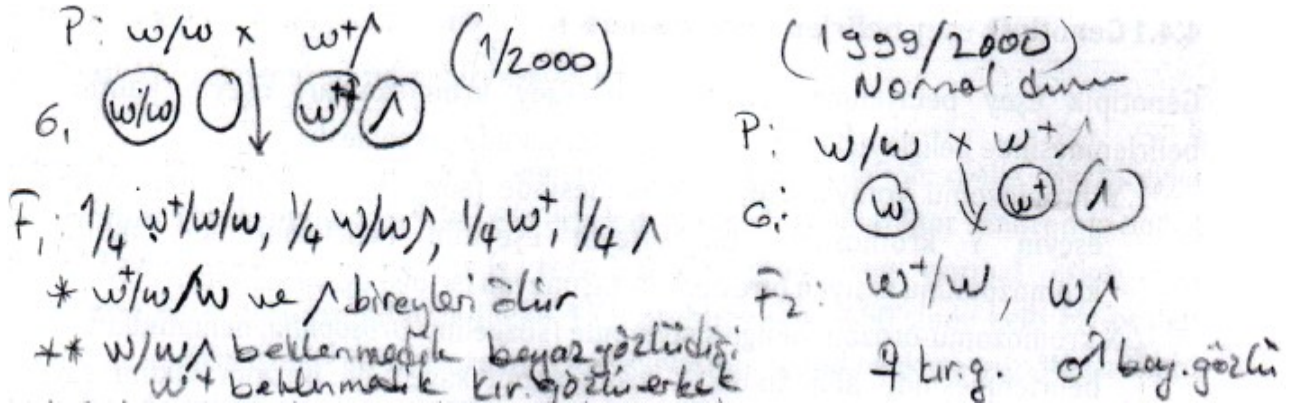
(w/w) ile kırmızı gözlü erkek (w^+/\wedge) çaprazlandığında bütün F_1 erkekleri beyaz gözlü, dişiler de kırmızı gözlü olmalıdır. Bridges bazı nadir istisnalar belirledi: 1/2 000 oranında beyaz gözlü dişiler ve kırmızı gözlü erkeklerin oluştuğunu gözledi.

Bu veriyi açıklamak üzere Bridges mayoz sırasında kromozom segregasyonu olurken bir problemin oluştuğu hipotezini ortaya attı. Normal olarak anafaz I'de (mayoz I) homolog kromozomlar veya kardeş kromatitler (mayoz II) ayrılarak zıt kutuplara hareket ederler. Bu ayrılmanın olmadığında kromozom ayrılmaması (nondisjunction) meydana gelir. Nondisjunction (ayrılmama) otozomlarda veya eşey kromozomlarında meydana gelebilir. X kromozomunun ayrılmadığı durumlar **X kromozomu ayrılmaması** olarak adlandırılır (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Mayoz sırasında X kromozomlarının ayrılmaması (nondisjunction).

Nondisjunction eğer normal kromozom takımına sahip bir bireyde meydana gelirse **primer nondisjunction (birincil ayrılmama)** olarak adlandırılır. $w/w \times w^+/\wedge$ çaprazlamasının beklenmedik sonuçları ayrılmama ile açıklanabilir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: Beyaz gözlü bir *Drosophila melanogaster* dişisinde mayoz sırasında oluşan primer nondisjunction ve kırmızı gözlü erkek ile çaprazlama sonuçları.

X kromozomları dişi atada gametler oluşurken ayrılmaz ve iki tip yumurta oluşur: XX (w/w) taşıyan yumurta ve X kromozomu taşımayan yumurta. Erkek bireylerden gelen iki spermde biri X (w^+) diğeri de Y kromozomu taşır. Gametlerin birleşmesi sonucu oluşan triplo-X dişi (XXX) ve Y erkekler (OY) yaşayamazlar. Geriye kalan, Y kromozomu

taşımayan, X kromozomu üzerinde w^+ allelini taşıyan (XO) erkekleri (kırmızı gözlü) ve X kromozomları üzerinde w/w alellerini taşıyan beyaz gözlü XXY dişileridir. Erkekler kırmızı gözlüdür çünkü X kromozomlarını babalarından almışlardır; dişiler beyaz gözlüdür çünkü X kromozomlarının her ikisini de annelerinden almışlardır. Bu alışılmadık bir durumdur, çünkü normalde erkek yavrular X kromozomlarını annelerinden, dişi yavrular ise X kromozomlarından birini annelerinden diğerini babalarından alırlar. Bridges hipotezini yavru dişilerin ve erkeklerin kromozomlarını inceleyerek ispatlamıştır. Alışılmadık dişilerin (beyaz gözlü) XXY ve alışılmadık erkeklerin de sadece bir X kromozomu (XO) taşıdıklarını mikroskopik inceleme ile göstermiştir. Bu tip durumlar **anöploidi** olarak bilinir ve normal kromozom takımının bir veya daha fazla kromozomunun eksikliği veya fazlalığı durumlarını ifade eder.

Bridges'in deneyleri beklenmedik anormal göz rengi kalıtımının XXY ve XO anöploidi durumu ile meydana geldiğini göstermiştir. Özel bir fenotip özel bir kromozom takımı varlığında meydana gelir. Sonuç olarak gen segregasyon şekli kromozomların mayoz sırasındaki davranış şeklini takip eder.

Özet olarak, Bridges *Drosophila*'da X-bağlantılı bir mutant genin beklenmedik kalıtım şeklini gözlemiştir. Bridges bu kalıtım şeklini, mayoz sırasında meydana gelen ve nondisjunction (ayrılmama) olarak bilinen olayla bağlantılandırdı. Nondisjunction'da homolog kromozomlar veya kardeş kromatitler zıt kutuplara gitmek üzere birbirinden ayrılmamaktadırlar. Mayoz sırasındaki genlerle kromozomların segregasyon şekilleri arasındaki ilişki kromozom teorisini desteklemiştir.

4.4 Eşey Belirlenmesi

Genel anlamda iki tip eşey belirlenme sistemi vardır: **Genetik (genotipik) eşey belirlenme** sistemlerinde eşey zigot veya sporun genotipiyle belirlenirken **çevresel eşey belirleme** sistemlerinde eşey iç ve dış çevresel şartlar tarafından belirlenir.

4.4.1 Genotipik eşey belirlenme sistemleri

Genotipik eşey belirlenme sistemlerinde eşey kromozomları eşeyin kalıtımı ve belirlenmesinde belirleyici rol oynar. Bu rol iki şekilde gerçekleşir:

- 1.Y kromozomu yoluyla eşey belirlenmesinde (sözelimi insanda) heterogametik eşeyin Y kromozomu bir bireyin eşeyinin belirlenmesinde aktiftir. Y kromozomunu taşıyan birey erkek, taşımayan ise dişi eşeye sahiptir.
- 2.X kromozomu-otozom denge sisteminde (sözelimi *Drosophila*, nematodlar...) eşey belirlenmesinde ana faktör X kromozomu sayısı ile otozom takımı sayıları arasındaki orandır. Bu sistemde Y kromozomu eşey belirlenmesinde herhangi bir etkiye sahip değildir fakat erkeklerin verimliliği için gereklidir.

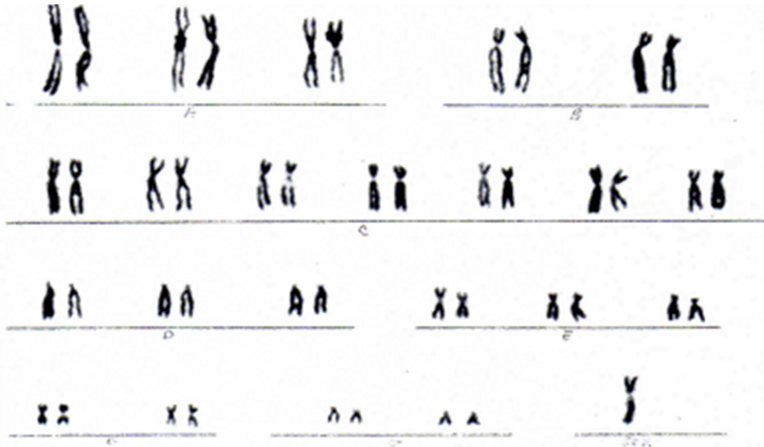
4.4.1.1 Memelilerde eşey belirlenmesi

İnsan ve diğer plasentalı memelilerde eşey Y kromozom mekanizmasıyla belirlenir. Y kromozomu yoksa gonadal primordia ovaryum olarak gelişir. Memelilerde eşeyin Y kromozomu ile belirlendiği, insanlarda meydana gelen nondisjunction sonucunda anor-

mal eşey kromozom takımlarının oluştuğunun gösterilmesiyle anlaşılmıştır. Bu şekilde oluşmuş alışılmadık eşey kromozom düzenlenmeleri alışılmadık bir çok karakterin ortaya çıkmasına neden olur.

Örnek, ayrılmama sonucu X kromozomuna sahip fakat Y kromozomuna sahip olmayan XO bireyler oluşabilir. İnsanlarda normal iki takım otozoma sahip XO bireyler dişi ve sterildirler. Bu bireyler **Turner sendromu** gösterirler. (Bir hücredeki metafaz kromozomlarının tam takımı karyotip olarak adlandırılır).

Normal bir kadın 46,XX (otozomlar ve eşey kromozomları) genetik yapısına sahiptir. Turner sendromu gösteren bu anöploit kadınlar 45,X genomik yapıya sahiptir (Şekil 4.7). Turner sendromu her 10 000 dişi doğumda bir (1/10 000) görülür, bunların % 99'u embriyonik safhada, doğum öncesinde ölür. Hayatta kalanlar ikincil eşeysel karakterlerin oluştuğu erginlik evresine kadar önemli bir kaç bozukluk gösterirler: ortalama boydan daha kısırdırlar, perdeli bir boyun, zayıfça gelişmiş göğüs ve tam gelişmemiş iç eşeysel organlar. Tam bir ilişkiye giremezler ve sterildirler. Bütün bu anormalliklerin XO durumundan kaynaklanması tam bir dişi eşeyin oluşabilmesi için ikinci bir X kromozomuna ihtiyaç olduğunu gösterir.



Şekil 4.7: Turner sendromlu bir bireyin karyotipi (45,X).

Nondisjunction sonucu aynı zamanda XXY bireyleri de oluşabilir. Bu bireyler **Kleinfelter sendromu** gösterirler. Bin erkek doğumda bir Kleinfelter sendromlu doğar. Bu 47,XXY erkekler az gelişmiş testislere sahiptirler ve normal erkek boy ortalamasından daha uzundurlar (Şekil 4.8). Bu bireylerin %50'sinde belli bir oranda büyümüş göğüsler mevcuttur. Normal zeka seviyesinin altında zekaya sahiptirler. Daha fazla sayıda X ve/veya Y kromozomuna sahip benzer fenotipleri gösteren bireyler de belirlenmiştir: 48,XXX; 49,XXXXY ve 48,XXYY. Bu durum normal erkek eşey için bir X ve bir Y kromozomuna gerek olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.8: Klinefelter sendromlu (47,XXY) bir bireyin karyotipi.

Bazı bireyler bir X ve iki Y kromozomu taşırlar ve **XXY sendromu** gösterirler. Bu 47,XXY bireyler Y kromozomu taşıdıklarından erkektirler. Bu durum X ve Y kromozomlarının mayoz sırasında ayrılmaması sonucu oluşur. Erkekler arasında 1/1 000 oranında XYY sendromu görülür. Ortalamadan daha uzun olma eğilimi gösterirler, sadece özel durumlarda verimlilik olumsuz etkilenirler.

1/1 000 oranında kadınlar normalde iki olan X kromozomu yerine üç adet X kromozomu ile doğarlar. Bu durum **triplo-X** durumu olarak bilinir. Bu 47,XXX kadınlar tamamen normaldirler ve nadiren ortalama zeka seviyesinin birazcık altındadırlar.

4.4.1.1.1 Extra X kromozomlarının dozaj ayarlaması

Memeliler eşey kromozom sayılarındaki anormallikleri tolere edebilmelerine rağmen, nadir istisnalar hariç tutulursa otozomal anormallikleri tolere edemezler. Bu durum (eşey kromozom sayısı farklılıklarının tolere edilebiliyor olması) memelilerdeki dozaj ayarlama mekanizmasıyla sağlanır. Bu mekanizma ile X kromozomu sayıları dengelenirken fazla otozomlar dengelenemez. XX dişilerin hücreleri incelendiğinde çekirdeğinde **Barr cisimcikleri** denilen ve XY bireylerin hücre çekirdeğinde görülmeyen yoğun bölgeler gözlenir. Yani XX bireylerin somatik hücrelerinde Barr cisimciği mevcutken XY bireylerin somatik hücrelerinde görülmez. 1961 yılında M. Lyon ve L. Russel bu kavramı daha da geliştirdiler ve **Lyon hipotezi** olarak sundular. Lyon hipotezine göre;

1. Bir Barr cisimciği yüksek oranda yoğunlaşmış, çoğunlukla genetik olarak inaktif (liyonize edilmiş) X kromozomlarıdır.
2. İnaktivasyon döllenmenin onaltıncı günü civarında gerçekleşir.
3. İnaktive edilecek X kromozomu süreç sırasında anadan ve babadan gelenler arasında rasgele seçilir; bir hücreden diğerine bu seçim bağımsız olarak gerçekleşir. Bir hücrede liyonizasyon olduktan sonra o hücreden köken alan (mitoz bölünme!) bütün hücrelerde o X kromozomu inaktiftir (epigenetik kalıtım).

X kromozomu üzerinde bulunan genler tarafından kontrol edilen bir karakter bakımından heterozigot olan bireylerde, hücrelerden bazılarında baskın alleli taşıyan X kromozomu inaktif, diğeri ise çekinik alleli taşıyan X kromozomu inaktif olabilir. Dolayısıyla birey aynı karakterin iki fenotipi bakımından bir mozayik olabilir.

Fazla X kromozomu taşıyan bireylerde bir adet X kromozomu dışındaki diğer X kromozomları liyonize edilir. Dolayısıyla bir hücredeki Barr cisimciği sayısı toplam X

kromozomu sayısının bir eksiğidir (Tablo 4.1). Fazla X kromozomları inaktive edilerek bu kromozomlar üzerinde bulunan aynı genin allellerinin aşırı dozundan korunma sağlanır.

Hücredeki Barr cisimciği sayısı normal ve anormal X kromozomları varlığı ile bağlantılıdır. Tablo 4.1'de XO kadınlarda Barr cisimciği olmadığı, XXY erkeklerde bir adet, XXX kadınlarda iki adet olduğu görülür.

Tablo 4.1: İnsanlarda X ve Y kromozom sayılarındaki anormallikler. Y eşey belirlenmesinde belirleyicidir.

Kromozom Yapısı	Bireyin Tanımı	Beklenen Barr Cisimciği Sayısı
46,XX	Normal ♀	1
46,XY	Normal ♂	0
45,X	Turner sendromu ♀	0
47,XXX	Triplio ♀	2
47,XXY	Kleinfelter sendromu ♂	1
48,XXXY	Kleinfelter sendromu ♂	2
48,XXYY	Kleinfelter sendromu ♂	1
47,XYY	XYY sendromu ♂	0

4.4.1.1.2 Y kromozomu üzerinde eşey belirlemede rol alan genler

Plasentalı memelilerde erkek eşeyin belirlenmesinde Y kromozomu rol oynadığına göre bu kromozom üzerinde eşeyin belirlenmesini sağlayan gen veya genler olmalıdır. Bu gen veya genlerin hipotetik ürünü **testis belirleyici faktör** olarak isimlendirilir. Bu faktör gonadal primordia'nın ovaryum yerine testis şeklinde farklılaşmasını uyarır. Diğer ikincil etkiler (hormonal etki ve gonadlara bağlı etki) bu temel etkiden sonra gerçekleşir. Son zamanlarda yapılan moleküler genetik araştırmalarda Y kromozomu üzerinde bir testis belirleyici faktör geni (insanlarda *SRY*, farede *Sry*) belirlenmiştir.

4.4.1.2 *Drosophila*'da eşey belirlenmesi

Drosophila dört çift kromozoma sahiptir: Bir çift eşey kromozomu ve üç çift otozom. Bu organizmada homogametik birey (XX) dişi ve heterogametik birey (XY) erkektir (Tablo 4.2). Bununla beraber XXY bireyler dişi XO bireyler erkektir. Bu durum bireylerin eşeylerinin Y kromozomu ile belirlenmediğini gösterir. Gerçekte eşey X kromozomu sayısının (X) otozom takımı sayısına (A) oranıyla belirlenir. *Drosophila* diploit olduğuna göre yabani tip sinekler iki kromozom takımına sahiptir yani $A=2$ 'dir. Nondisjunction sonucu anormal sayılar da oluşabilir. *Drosophila* eşey belirlenmesinde, X kromozomu-otozom denge sistemi geçerlidir.

Tablo 4.2: *Drosophila melanogaster*'de eşey belirlenme mekanizması.

Eşey Kromozom Sayısı	Otozom Takımı Sayısı (A)	X:A Oranı	Bireyin Eşeyi
XX	AA	1.00	♀
XY	AA	0.50	♂
XXX	AA	1.50	Metadişi (steril)
XXY	AA	1.00	♀
XXX	AAAA	0.75	Ara eşey (steril)
XX	AAA	0.67	Ara eşey (steril)
X	AA	0.50	♂(steril)

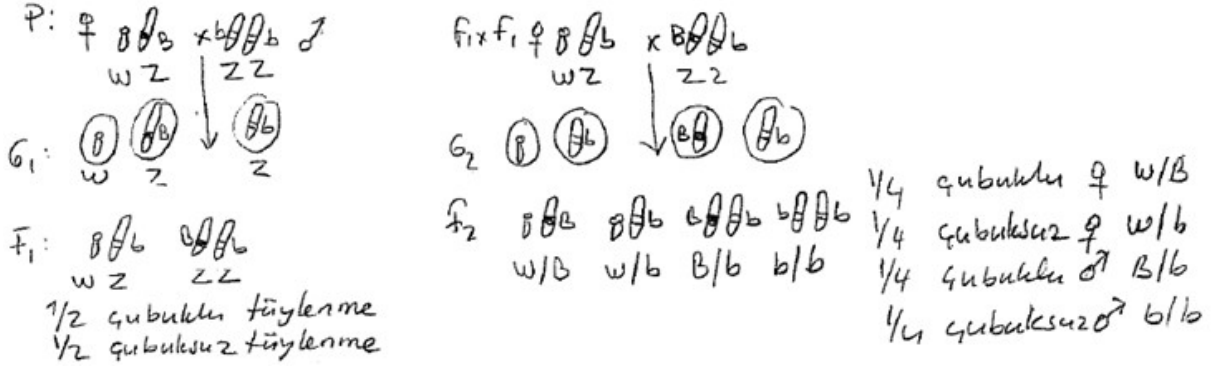
Normal dişide iki X kromozomu ve iki takım otozom (A) vardır. Dolayısıyla X:A oranı 1,00'dir ve böcek dişidir. Normal bir erkekte bu oran 0,50'dir. Eğer oran 1,00 veya daha büyükse birey dişi, 0,50 veya daha düşükse erkektir. Ara durumda yani oran 0,5-1,00 arasında ise eşey bakımından ara bir durum oluşur. Bu tip sinekler iç genital organlar bakımından ve dış genital yapılar bakımından karışık bir durum gösterirler ve sterildirler.

4.4.1.3 Nematodlarda eşey belirlenmesi

Bir nematod olan, yaklaşık bin hücreden meydana gelen ve embriyonik gelişim basamakları tam olarak bilinen *Caenorhabditis elegans*'ta eşey belirlenmesi yine X kromozomu-otozom takımı oranına göre gerçekleşir. İki eşey tip vardır: Hermofrodit ve erkek. Çoğunluk hermofrodittir, aynı birey tarafından spermler ve yumurtalar oluşturulur. Yumurtlama gerçekleştiğinde daha önceden depolanmış spermlerle döllenme gerçekleşir. Bu daha önce oluşturulmuş spermlerle kendi kendine döllenme sonucunda % 0.2 oranında erkekler oluşur. Bu erkek bireyler hermofrodit bireylerle çiftleştiğinde ise yarı yarıya erkek ve hermofrodit yavrular oluşur. (Erkek bireyler tarafından üretilen spermler daha avantajlıdır!). Genetik olarak hermofroditler XX ve erkekler XO eşey kromozomlarına sahiptir. Yani X:A oranı 1.00 ise hermofrodittir, 0.50 ise erkektir.

4.4.1.4 Diğer organizmalarda eşey kromozomları ve eşey belirlenmesi

Bütün organizmalarda eşey, memelilerde ve *Drosophila*'da olduğu gibi X-Y sistemi ile belirlenmez. Kuşlarda, kelebeklerde ve bazı balıklarda eşey kromozom kompozisyonları memelilerin tam tersidir: Homogametik eşey erkek, heterogametik eşey dişidir. X-Y sistemiyle karışıklığın engellenmesi için bu organizmalarda eşey kromozomları için Z ve W harfleri kullanılır. Erkekler ZZ ve dişiler ZW. Z kromozomu üzerindeki genler aynı X bağlantılı genler gibi kalıtılır, dişiler hemizigotturlar (Şekil 4.9).



Şekil 4.9: Tavuklarda eşey bağlantılı kalıtım.

Yüksek bitkiler oldukça farklı eşeysel durumlar gösterirler. Bazı bitkilerde bireyler sadece stamenler, diğer bireyler sadece dişi organlar üretirler. Bu bitkiler **dioik** olarak adlandırılır. Diğer bitkilerde dişi ve erkek organlar aynı bitki üzerindedir. Eğer bu organlar aynı bitki üzerindeki aynı çiçekte ise bu bitkiler **hermafrodit**'tir. Eğer dişi ve erkek organlar aynı bitki üzerinde fakat farklı çiçekler üzerinde ise bu bitkiler **monoik**'tir. Bazı dioik bitkiler eşeyler arasında farklılık gösteren eşey kromozomlarına sahiptirler ve eşey kromozomu - otozom dengesine göre eşey belirlenir. Diğer bir çok sistem de mevcuttur.

Dioik *Echbalium elatorium* bitkisinde eşey belirlenmesi bir seri allel tarafından gerçekleştirilir. a^D , a^+ ve a^d . a^D diğer iki allele baskın, a^+ da a^d allele baskındır. a^D erkeklik, a^+ hermofroditlik ve a^d de dişilik allelidir. Buna göre eşey belirlenmesinde aşağıdaki genotipler rol oynar:

$a^D a^+$ ve $a^D a^d$	→ Erkek
$a^+ a^+$ ve $a^+ a^d$	→ Hermofrodit
$a^d a^d$	→ Dişi

Bu örnekte de olduğu gibi birçok türde, özellikle ökaryotik mikroorganizmalarda eşey kromozomlarla değil az sayıdaki lokusta yer alan tek bir allelik farklılıkla belirlenir. Bu sisteme **genik sistem** denir. Sözelimi haploit bir ökaryotik mikroorganizma olan *Saccharomyces cerevisiae* eşleşme tipleri denilen iki eşeye (a ve α) sahiptir. Dış görünüş olarak tipler ayırt edilemezler fakat eşleşme zıt tipler arasında gerçekleşir. Bu eşleşme tipleri $MATa$ ve $MAT\alpha$ allelleri tarafından kontrol edilir.

4.4.2 Çevresel eşey belirlenme sistemleri

Çevresel eşey belirleme sistemlerinde, eşeyin belirlenmesinde çevre esas rolü oynar. Bu tip sistemler genetik eşey belirlenme sistemlerine göre çok nadirdir. Sözelimi deniz solucanı *Bonellia*'da serbest yüzen larvalarda herhangi bir eşey belirlenmemiştir. Eğer larva yalnız başına bir ortama yerleşirse dişi eşeye farklılaşır, eğer larva ergin bir dişi vücudunda tutunursa erkek eşeye farklılaşır. Burada eşey belirlenmesi, döllenme sırasında sağlanan genetik içerikle ilgili olmayıp türün diğer üyeleriyle karşılaşma veya karşılaşmama durumuna göre çevre tarafından etkilenir.

Sıcaklığın eşey belirlenmesinde rol aldığı durumlar da yaygındır. Bazı kaplumbağalarda yavrular 32°C'nin üzerinde inkübe olursa dişiler, 28°C'nin altında inkübe olursa erkekler oluşur. Bu iki sıcaklık arasındaki inkübasyonlar karışık eşey özellikleri gösterir. Diğer bazı kaplumbağalarda sıcaklık 30°C'nin üzeri olursa dişiler, 20°C veya altı olursa erkekler ve iki sıcaklık arasında çoğunlukla erkekler oluşur.

Dinazorların sıcaklık bağımlı eşey belirlenme sistemine sahip olduğu ve iklimsel değişikliklerle belli dönemlerde sadece tek bir eşeyin oluşabileceği şartların hüküm sürdüğü ve böylece üreme için karşıt eşeyin oluşmadığı ve dinazorların yok olduğu spekülasyonu mevcuttur. Ancak bunu doğrulayacak kanıtlara sahip değiliz.

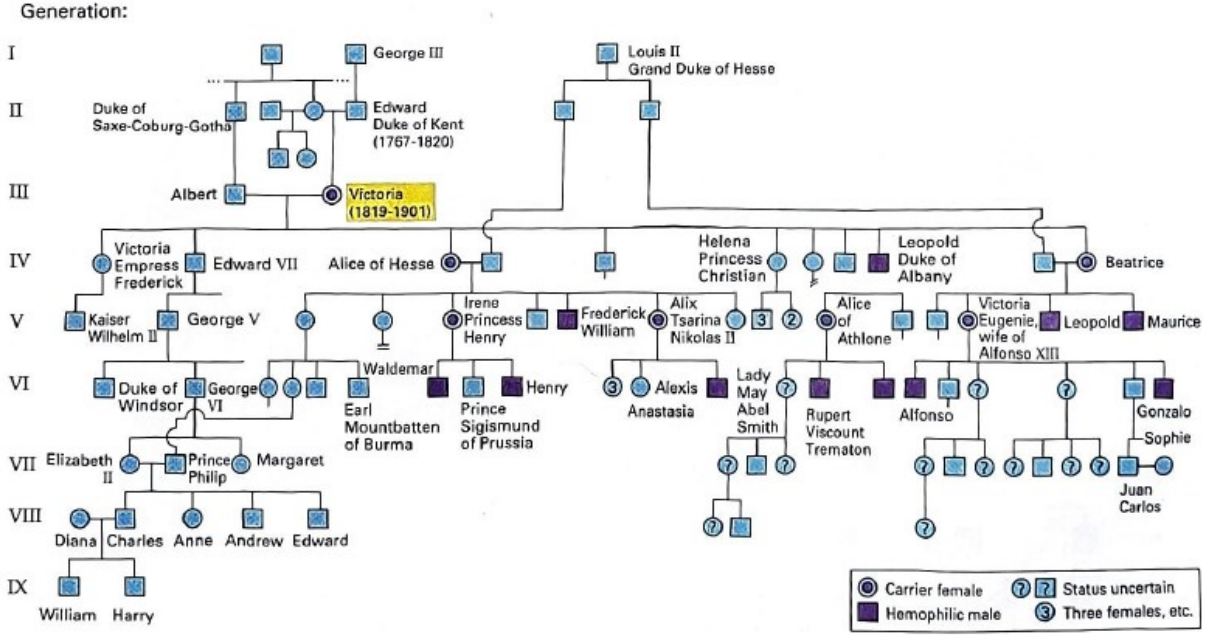
Özet olarak, çoğu ökaryotik organizma eşey kromozomlarına sahip olup bu kromozomlar her iki eşeyde farklı olarak temsil edilir; insan ve bir çok memelide erkekler XY ve dişiler XX'dir. Eşey kromozomu taşıyan diğer bazı ökaryotik erkekler ZZ ve dişiler ZW'dur. Çoğu durumda eşey belirlenmesi eşey kromozomuna bağlıdır. İnsan ve diğer bir çok memelide Y kromozomunun varlığı erkek eşeyi, yokluğu da dişi eşeyi belirler. *Drosophila* ve *Caenorhabditis* eşey belirlenmesinde X kromozomu-otozom dengesi belirleyicidir. Ökaryotlarda diğer eşey belirlenme sistemleri de mevcuttur: Genik sistem ve fenotipik (çevresel) sistemler.

4.5 İnsanlarda Eşey Bağlantılı Genlerin Analizi

Otozomal pedigr analizlerinde olduğu gibi eşey bağlantılı insan genlerinin kalıtımının analizinde de zorluklar vardır. Bu zorluklar analiz için yeterli verinin bulunamaması, aile hakkındaki bilginin her zaman tam doğrulukta olmayışı, ailenin küçük olmasından kaynaklanan istatistiksel anlamda yeterli verinin sağlanamaması, bazı etkilenmiş (ilgili karakteri gösteren) ve taşıyıcı bireylerin atlanması gibi durumlardır. Bütün bu olumsuzluklar sonucunda bir karakter bir pedigrde bir mekanizma ile açıklanırken, diğer bir pedigrde bir başka mekanizma ile açıklanabilir. Yine de eşey bağlantılı genlerin soyağaçları (pedigriler) kullanarak analizlerini yapmak mümkündür.

4.5.1 X-bağlantılı resesif kalıtım

X kromozomu üzerindeki bir resesif allel tarafından taşınan bir karakter **X-bağlantılı resesif karakter** olarak adlandırılır. 100 civarında insan karakteri (istenmeyen!) X kromozomu ile taşınır ve bunların çoğu X-bağlantılı çekinik karakterlerdir. En iyi bilinen X-bağlantılı çekinik karakter Kraliçe Victoria'nın ailesinin hemofili soyağacıdır. Hemofili kan pıhtılaşması faktörünün eksik olduğu ciddi bir vakadır. Hemofili ailede ilk defa oğullarından birinde görüldüğüne göre, kraliçe ya bir taşıyıcı olmalı yada germ hücrelerinde ilgili lokusta bir mutasyon olmuş olmalıdır (Şekil 4.10).



Şekil 4.10: Kraliçe Victoria'nın ailesinde hemofili kalıtımını gösteren soyağacı.

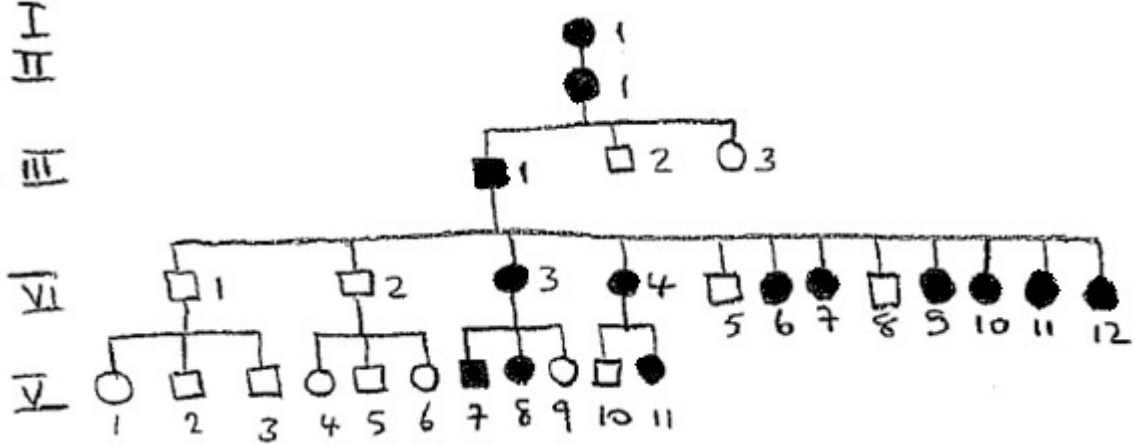
X-bağlantılı resesif karakterlerde kadının mutant karakteri gösterebilmesi için genellikle homozigot olması gerekir. Erkeklerde ise tek bir alleli taşıyanlar (hemizigot!) karakteri gösterirler. Buna göre etkilenmiş (ilgili karakteri gösteren) erkekler mutant geni kızlarına aktarırlar, oğullarına aktarmazlar. Dolayısıyla eğer bir karakter babadan oğula geçiyorsa X-bağlantılı resesif kalıtım seçeneğini ortadan kaldırır. X-bağlantılı resesif kalıtımın özellikleri şunlardır [a^+ normal allel, a mutant allel (hemofili alleli); alleller arasında tam baskınlık vardır]:

1. Etkilenmiş erkekler mutant geni kızlarına aktarır erkek çocuklarına aktarmazlar.
2. Kadınlardan çok daha fazla sayıda erkek, karakteri gösterir. (Kadınlar iki adet X kromozomuna sahiptir).
3. Homozigot mutant annenin (a/a) bütün oğulları karakteri göstermelidir. (Erkekler X kromozomlarını annelerinden alırlar).
4. Heterozigot (taşıyıcı) anne (a^+/a) ortalama 1:1 oranında normal ve etkilenmiş erkek çocuklara sahip olmalıdır.
5. Bir taşıyıcı kadın ile normal erkeğin kız çocukları normal fakat yarısı taşıyıcı olacaktır. Bu taşıyıcı kızların erkek çocuklarının yarısı karakteri gösterecektir.
6. Karakteri gösteren (etkilenmiş) bir erkek homozigot normal bir kadınla evlendiğinde bütün çocuklar normal olacak ancak kız çocuklarının tamamı taşıyıcı olacaktır.

4.5.2 X-bağlantılı dominant kalıtım

X kromozomu üzerindeki bir dominant allel tarafından taşınan bir karakter **X-bağlantılı dominant karakter** olarak adlandırılır. İnsanlarda çok az sayıda X-bağlantılı dominant karakter (istenmeyen!) belirlenmiştir. X-bağlantılı dominant karaktere hatalı diş minesini ve diş renklenmesi örnek verilebilir. Etkilenmiş bir babanın bütün kızları karakteri gös-

terirken oğulları göstermez (Şekil 4.11). Etkilenmiş anne karakteri çocuklarının yarısına taşımıştır. Bu karakterlere diğer örnekler perdeli ayak parmakları ve şiddetli kanama şeklinde görülen trambopati (trombosit sentezinin olmayışı) verilebilir.



Şekil 4.11: Hatalı diş minesi karakterinin kalıtımını gösteren bir pedigrî.

X-bağlantılı dominant karakterler X-bağlantılı resesif karakterlerle aynı kalıtım şeklini gösterir, ancak karakter heterozigot kadınlarda da görülür. Genel olarak bu tip karakterler hakkında şu genellemeler yapılabilir:

1. Kadınlarda erkeklerden daha az etkilidir.
2. Kadınlarda erkeklerden daha sıklıkla görülür (bayan XX, erkek XY).
3. Karakter nadiren görülüyorsa kadınlar muhtemelen heterozigottur.
4. Heterozigot kadınların erkek çocuklarının yarısı ve kız çocuklarının yarısı karakteri taşırlar.
5. Etkilenmiş bir erkek karakteri bütün kızlarına taşır, oğullarına taşımaz.

4.5.3 Y-Bağlantılı Karakterler

Y kromozomu üzerinde bulunan ancak X kromozomu üzerinde bulunmayan bir mutant gen tarafından taşınan karakterler **Y-bağlantılı karakter** veya **halondrik** (erkeğe ait) **karakter** olarak adlandırılır. Etkilenmiş bir erkeğin bütün erkek çocuklarının karakteri göstermesi ve kız çocuklarının göstermemesiyle bu karakterler tanımlanabilir. Ancak çoğu durumda bu karakterler için genetik kanıtlar ya çok zayıf ya da mevcut değildir. İnsan genom projesinden elde edilen son verilere göre Y kromozomu en az gen içeren (231) kromozom olarak tanımlanmıştır. Y-bağlantılı genlere muhtemel bir örnek, kulak kenarlarının uzun sert tüylerle tüylenmesi karakteridir. Hindistan ve dünyanın diğer bazı bölgelerindeki insan popülasyonlarında görülür, tamamen babadan oğula kalıtlanır. Ancak bu yeterli bir kanıt olmayabilir, çünkü erkeklerde yüz ve göğüs tüylerinin gelişmesi testosteron hormonu ile otozomal genlerin etkileşimi sonucu gerçekleştiği düşünülürse kulak kenarı tüylenmesinin de aynı şekilde hormonlarla otozomal genlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı açıklaması da yapılabilir.

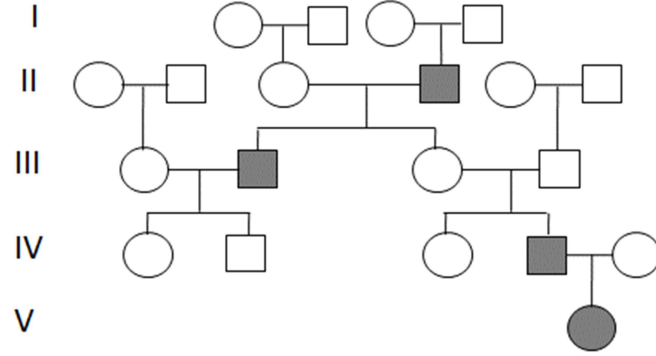
4.6 Çalışma Soruları

1. *Drosophila*'da göz rengi eşey bağlantılı bir karakterdir. Mutant beyaz göz alleli (w) yabani tip kırmızı göz alleleline (w^+) çekiniktir.
 - a) Beyaz gözlü dişi, kırmızı gözlü erkekle çaprazlanıyor. Oluşan F1 erkeği dişi ebeveynle çaprazlanıyor. Bu çaprazlamalardan oluşan yavruların göz renkleri ne olur?
 - b) Bir beyaz gözlü dişi, kırmızı gözlü erkekle çaprazlanıyor. Bu çaprazlamadan oluşan F2'ler kendi aralarında çaprazlanıyor. F3'lerin göz rengi ne olur?
2. *Drosophila*'da resesif mutant karakterlerin menekşe göz rengi (m) ve tüylü kanatlılık (t) olduğunu farz edelim. Yabani tip dişi ile yabani tip bir erkek çaprazlandığında elde edilen sineklerin fenotipi şöyledir;

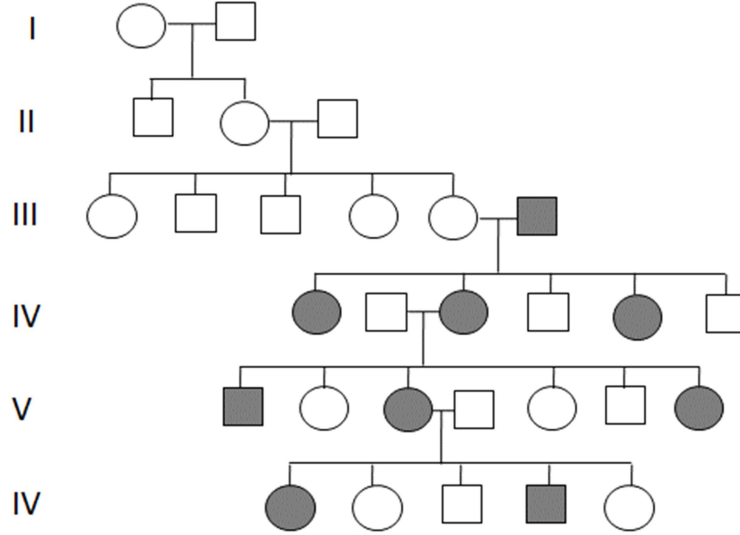
<u>Dişi</u>	<u>Erkek</u>
74 kırmızı gözlü-tüysüz kanatlı	36 kırmızı gözlü- tüysüz kanatlı
23 kırmızı gözlü- tüylü kanatlı	14 kırmızı gözlü- tüylü kanatlı
	32 menekşe gözlü-tüysüz kanatlı
	12 menekşe gözlü- tüylü kanatlı

Bunlara göre ebeveynlerin genotipleri nedir?
3. İnsanlarda renk körlüğü eşey bağlantılı resesif bir karakterdir. Babası renk körü olan normal görüşe sahip bir kadın normal görüşe sahip bir erkekle evleniyor. Bu çiftin erkek ve kız çocuklarının renk görünüşünü tahmin ediniz.
4. Bir türde $2n=8$ olduğunu farz edelim. Bu hücre mayoz bölünme geçirirken, I. mayoz bölünme esnasında bir homolog kromozom çifti birbirlerinden ayrılamıyor (non-disjunction) ve homolog kromozom çiftinin her iki üyesi de aynı kutba gidiyor.
 - a) Mayoz-1'de oluşan kardeş hücrelerde kaç tane kromatid mevcuttur?
 - b) Eğer II. Mayoz bölünmede bütün kromatidler ayrılırsa oluşan 4 gametin her birinde kaç tane kromozom bulunur?
 - c) Bir tam haploid kromozom takımını n ile gösterirseniz bu gametlerin kromozom içeriğini nasıl ifade edersiniz?
5. Bir türde $2n=8$ olduğunu farz edelim. I. mayoz bölünme normal geçiyor fakat II. mayoz bölünme esnasında iki kardeş hücreden birinde bir kardeş kromatid çiftinde nondisjunction meydana geliyor. Oluşan 4 gametten her birinde kaç tane kromozom mevcuttur?

6. Aşağıdaki pedigrinde insanlarda eşeye bağlı resesif bir kalıtım gösterilmiştir. Bu pedigrinde kesin olarak belirlenebilen genotipleri yazınız.



7. Aşağıdaki pedigrini inceleyiniz. Bu karakterin kalıtımı için en muhtemel sonuçlar hangileridir? Cevaplarınızı destekleyen bilgiler veriniz.



8. Tavuklarda çubuklu tüylenme (B) düz tüylenmeye (b) baskındır. Tüylenme fenotipi eşey kromozomları üzerindedir. Kuluçkadan yeni çıkmış civcivlerin tüylenme fenotipi belirlenebilmektedir. Ticari tavuk yetiştiricileri erkek ve dişi tavukları ayırt etmek için bu farkı kullanırlar. Böyle yapmazlarsa civcivlerin eşeyini belirlemek zordur. Bunu gerçekleştirmek için;

- Dişi ebeveynin genotipi ne olmalıdır?
- Erkek ebeveynin genotipi ne olmalıdır?