

Memelilerde cinsiyet gelişimi ve hormonal kontrolü

Ahu DEMİRTAŞ*, İlksin PİŞKİN**

Öz: Memelilerde cinsiyet gelişimi birbirini takip eden pek çok aşamadan oluşan bir süreçtir. Gelişim süreci embriyonal dönemde başlamakta, fetal dönemde devam etmekte ve bazı tür canlılarda neonatal dönemin erken aşamalarına kadar sürmektedir. Bu süreç temel olarak iki mekanizmanın kontrolü altındadır. Bunlardan ilki Y kromozomu üzerinde bulunan bir gen olan SRY (Y kromozomu üzerinde cinsiyet belirleyen bölge; Sex determining Region on chromosome Y) tarafından yönetilen ve canlıda gelişecek gonadın türüne karar veren genetik kontrol mekanizmasıdır. İkincisi ise bu aşamadan sonra devreye giren ve genital kanal ile beynin cinsel başkalaşımından sorumlu olan hormonal kontrol mekanizmasıdır. Bu mekanizmada görevli olan iki kilit hormon, fetal testislerden salınan testosteron ve Müller İnhibe Edici Faktör (MIF)'dir. Yapılan çalışmalar şaşırtıcı olarak hem erkekteki hem de dişideki cinsiyet gelişiminin ve beynin cinsel başkalaşımının, erkeklik hormonlarının varlığına ya da yokluğuna bağlı bir süreç olduğunu ve ovaryum hormonlarının dişilerde dahi bu süreç üzerine kayda değer bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bu derlemede, adı geçen kontrol mekanizmalarının cinsiyet gelişimi üzerine etkileri ve eksiklikleri ya da iş görememeleri durumunda ortaya çıkabilecek fizyopatolojiler hakkında bilgi verilmektedir.

Anahtar sözcükler: Cinsiyet tayini, hormonal kontrol, testosteron, SRY.

Sex differentiation in mammals and its hormonal control

Abstract: Sex differentiation in mammals is a process consists of many stages following each other. Sex development starts at embryonic stage, continues through fetal development and in some species

progresses until early neonatal period. This process is controlled by two critical mechanisms. The first one is genetic control mechanism governed by a gene on Y chromosome called SRY (Sex determining Region on chromosome Y) that decides whether embryonic gonads will develop as testes or ovaries. The second one is hormonal control mechanisms that designate the sexual differentiation of the genital tract and brain. Testosterone and MIF (Müllerian Inhibiting Substance) are the two key hormones produced by fetal testis. Researches showed surprisingly sex differentiation depends on presence or absence of testis hormones in both male and female and there isn't any effect of ovarian hormones in the determination stage even in female. In this review, effect of control mechanisms on sexual differentiation and the pathophysilogies due to deficiencies or defects of these mechanisms are presented.

Key words: Sex determination, hormonal control, testosterone, SRY.

Giriş

Embriyonal dönemde cinsiyetin nasıl belirlendiği çok eski tarihlerden bu yana insanlığın merak konusu olmuştur. Bu konu üzerine üretilen teorilerin kökeni 3000 yıl öncesine dayanmaktadır (10, 11). Örneğin, M.Ö. 384–322 yılları arasında yaşamış olan Aristo, çevresel koşulların cinsiyet tayini üzerine etkili olduğunu savunmuştur. Sıcak ve kuru rahimde gelişen yavrunun erkek, nemli ve soğuk rahimde gelişen yavrunun ise dişi olacağına inanmıştır (22). Ancak, 20. yüzyılın başında kromozomların cinsiyet tayini üzerindeki rollerinin keş-

* Arş. Gör., Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, 15100, Merkez / Burdur

** Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, 06110, Dışkapı / Ankara

fiyle birlikte memelilerde cinsiyetin çevresel koşullarla belirlendiği tezi çürütülmüş ve 3. çeyreğinde ise Y kromozomunun erkek cinsiyeti oluşumundaki rolü bulunmuştur. Geçtiğimiz yüzyılın sonunda ise 'Y kromozomu üzerinde cinsiyet belirleyen bölge' adı verilen "SRY" geninin (Sex Determining region Y gene) izolasyonu gerçekleşmiştir. Androjenlerin embriyonal hayatta cinsiyet gelişimi üzerine etkileri ilk defa 1947'de ortaya konulmuş olmasına rağmen konuyla ilgili fizyopatolojik bulgular ve androjenlerin özellikle beyinde cinsel davranışları düzenleyen çekirdeklerin gelişimine olan etkileri son 10 yıldır üzerinde yoğun çalışılan konulardır.

Cinsiyet gelişiminin genetik kontrolü ve SRY

1960'larda memeli kromozomunun karyotiplendirilmesiyle ilgili tekniklerin gelişimiyle birlikte, memelilerde testisin gelişiminden sorumlu kromozomun Y kromozomu olduğu saptanmıştır. Canlı genotipinde kaç tane X kromozomu olursa olsun Y kromozomunun varlığında canlı erkek, yokluğunda ise dişi olarak gelişecektir (4). Fakat 1990 yılında "sex reversal syndrome" (zıt cinsiyet sendromu) adı verilen bir hastalığa sahip, genotipik ve fenotipik (görünen) cinsiyetleri zıt bireylerin incelenmesi konuya yeni bir açılım kazandırmıştır. Bu hastalığa sahip bireylerin XY kromozomlu olmalarına rağmen tamamen dişi olarak geliştiklerinin gözlenmesiyle birlikte, cinsiyeti belirleyen asıl faktörün topyekün Y kromozomu değil, Y kromozomu üzerinde bulunan "hareketli" bir gen parçası olduğu keşfedilmiştir. Testis gelişiminden sorumlu olan bu gene "**Y kromozomu üzerinde cinsiyet belirleyen bölge**" (**Sex determining Region on Y chromosome, SRY**) adı verilmiştir. SRY, Y kromozomunun kısa kolu üzerinde '*pseudoautosomal region 1*' (*PARI*) adı verilen bölgeye çok yakın bir pozisyonunda bulunmaktadır. *PARI* adı verilen bölge mayoz bölünmenin profaz I aşamasında "*crossing over*" dediğimiz gen değişimi olayının en sıklıkla gerçekleştiği bölgedir ve bazen SRY'nin de gen değişimine katılması söz konusu olur. Bu nedenle embriyo XY kromozomuna sahip olmasına rağmen SRY'yi kaybettiği için dişi olarak, XX kromozomuna sahip bir embriyo ise SRY'yi kazandığı için erkek olarak gelişecektir (18).

Cinsiyet tayininde ilk basamağı oluşturan SRY henüz **farklılaşmamış gonadın destek hü-**

relerinin çekirdeklerinde bulunur. İnsanlarda ilk 6 haftalık süreç bipotansiyel organ taslaklarının şekillendiği "**farklılaşmamış aşama**"dır. Bu dönemde primitif cinsiyet hücreleri (germ hücreleri) henüz farklılaşmamışlardır, her iki cins için de aynıdırlar. Yani erkeklik ve dişilik yönünde henüz bir belirginleşme söz konusu değildir (5). Farklılaşmayı başlatacak olan faktör, bipotansiyel gonadların destek hücrelerinde bulunan SRY genidir. İnsanlarda çiftleşme sonrası 6. haftada, farelerde ise 11-12. günde SRY etkinleşir. DNA'yı dıştan saran bu kromozom parçasının gevşemesiyle, ilgili gen kısmı transkripsiyon için uyarılır ve XY canlılarda farklılaşmamış gonadlardaki destek hücreleri **Sertoli hücrelerine** dönüşür. Bu Sertoli hücreleri; gonad taslaklarındaki germ hücrelerinin **spermatogoniumlara** dönüşümünü uyarır, Müller kanalının körelmesine neden olan **MIF**'i üretir ve mezenşim hücrelerinin aktif olarak testosteron salgılayan **Leydig hücrelerine** dönüşümünü sağlar. Böylece canlıda SRY'nin kontrolü altında, bipotansiyel gonadlardan **testisler** şekillenir. SRY yokluğunda ise bipotansiyel gonadlar otomatik olarak ovaryumlara dönüşecektir. Genetik kontrol altında gonadal farklılaşma tamamlandıktan sonra cinsiyet gelişim süreci bu gonadlardan salınan hormonların kontrolü altına girecektir.

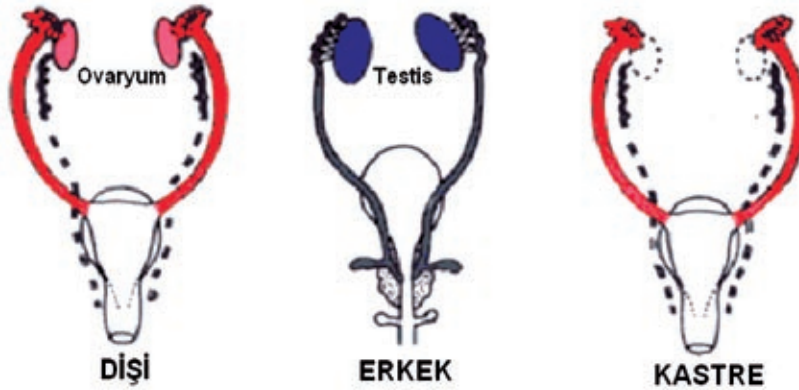
Cinsiyet gelişiminin hormonal kontrolü

Genetik kontrol altında farklılaşan gonadlardan (testisler ve ovaryumlar) salınan hormonların etki ettiği hedef dokular, dişi ve erkek genital kanalının taslakları olan Müller ve Wolff kanallarıdır. Bu taslaklar gonadal hormonların etkisiyle erkek ve dişi genital kanala dönüşeceklerdir. Bu aşamada etkin ve belirleyici rol testislerden salınan hormonlara aittir.

Fötal testisten salınan hormonların cinsiyet gelişimindeki rolü ilk defa 1947'de Jost tarafından ortaya konulmuştur. Jost henüz cinsel olarak farklılaşmamış fare embriyolarını kastre etmiş ve kastrasyondan sonra fare yavrularında dişi cinsiyet organlarının geliştiğini görmüştür (Şekil 1). Buradan dişi genital kanalının östrojene gerek duymaksızın testislerin yokluğunda gelişim gösterdiğini saptamıştır. Daha sonraki çalışmaları sonucunda cinsiyetin erkeklik yönünde gelişimi için fötal testislerden salınan iki maddenin mutlaka gerekli

olduğu sonucuna varmıştır. Bunlar; **Müller İnhibe Edici Faktör (MIF)** ve androjenik steroid yani **testosterondur** (6).

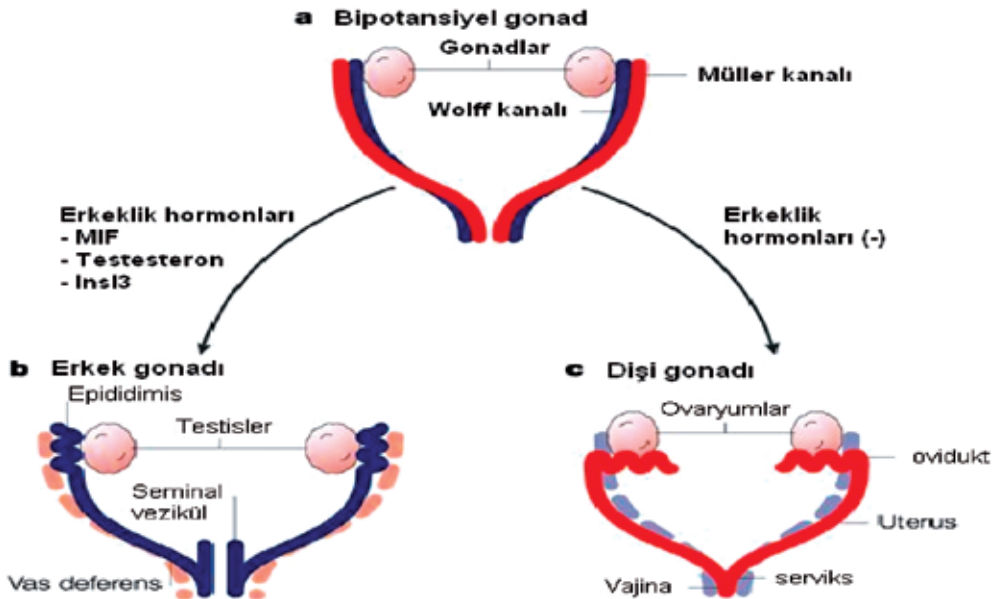
Şekil 1: Jost'un testisin cinsel farklılaşmadaki rolünü açıklayan deneyi (6).



İlerleyen yıllarda diğer araştırmacıların (15, 17) yaptıkları çalışmalar da aynı tezi desteklemiştir. Buna göre; embriyonal dönemin farelerde 12-13. gününe, insanlarda ise 7. haftasına kadar hem erkek hem dişi embriyoda genital kanal sis-

teminin taslakları olan **Müller ve Wolff kanalları** bir arada bulunur. Gonad taslakları genetik kontrol altında (SRY ile) testise dönüşmüş ise Sertoli hücrelerinden salınan **MIF**'in etkisiyle Müller kanalı geriler ve Leydig hücrelerinden salınan **testosteronun** etkisiyle de Wolff kanalı gelişir. Wolff kanalından epididimis, vas deferens ve seminal veziküller şekillenir. Buna karşılık gonad taslakları ovaryuma dönüşmüş ise ortamda testosteron bulunamayacağından Wolff kanalı körelir ve MIF de salınamayacağı için Müller kanalı gelişerek uterus ve oviduktu meydana getirir. Sonuç olarak; ortamda testis hormonları mevcut ise canlı erkek, mevcut değil ise dişi olarak gelişecektir. Erkek genital kanalının gelişimi, erkeklik hormonlarının etkisi altında şekillenen aktif bir süreçken; dişi genital kanalının gelişimi, erkeklik hormonlarının yokluğunda kendiliğinden şekillenen pasif bir süreçtir (Şekil 2).

Şekil 2: Embriyonal dönemin ilk 6 haftalık döneminde erkek ve dişide ortak olan bipotansiyel gonad, Müller ve Wolff kanallarının erkeklik hormonlarının varlığına ya da yokluğuna bağlı gelişimleri (7).



Dişi embriyoda fetal ovaryumlardaki foliküller hücrelerden (primitif granuloza hücreleri) ve plasentadan **östrojen** ve **progesteron** salınması-

na rağmen, bu hormonların embriyonal dönemde cinsiyet gelişimi üzerine belirleyici etkileri bulunmamaktadır. Nitekim, aromataz enzimi etkinliği

önlenmek suretiyle östrojen sentezinin engellen- diği dişi fare embriyolarında dişi genital kanalının eksiksiz geliştiği gözlemlenmiştir. Aynı şekilde Müller kanalı üzerindeki östrojen reseptörleri bloke edilmesinin de dişi fare embriyolarında, dişi genital kanalının gelişimini engellemediği saptanmıştır (16). Fakat östrojen reseptörleri bloke edilmiş dişi fare fütusunda üreme kanalı tam olgunlaşmadığı için kısırılık gözlemlenmiştir. Buradan östrojenin, dişi genital kanalının oluşumu için değilse bile olgunlaşması ve fonksiyonel hale gelmesi için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Bu kural genetik kontrol altında şekillenen ovaryumların gelişip fonksiyonel hale gelmeleri için de geçerlidir.

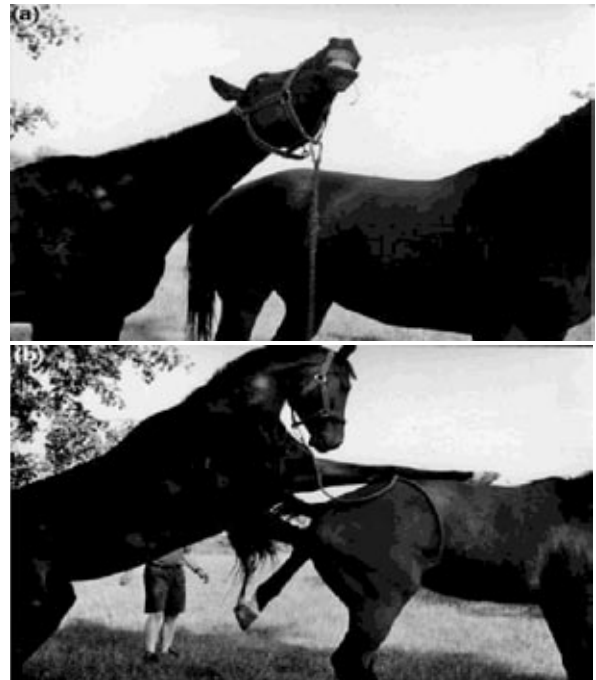
Dış genital organların gelişimi için ise ‘5 α -redüktaz’ adlı bir enzimin varlığı gerekmektedir. Bu enzim testosteronu dihidrotestosterona (DHT) dönüştürür ve DHT erkek dış genital organlarının gelişiminden sorumludur. Yokluğunda ise dişi dış genital organları gelişir. Dış genital organ taslaklarındaki 5 α -redüktaz enzimi üretimi embriyonal dönemin 13. haftasında başlar. 5 α -redüktaz enzimini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar, ilgili hücrelerde DHT üretilmemesine neden olur. Erkek dış genital organlarının gelişim problemleri ile karakterize bu fizyopatolojik olguya ‘5 α -redüktaz eksikliği’ denir. Henüz hayvanlarda rapor edilmeyen bu olguya insanlarda rastlanmaktadır (20, 23).

Androjen duyarsızlığı

Androjen reseptörlerinde meydana gelen bozukluklardan ötürü, hedef dokularda androjenlere direnç oluşumuyla kendini gösteren fizyopatolojik olguya ‘androjen duyarsızlığı’ (androgen insensitivity; testicular feminization syndrome) adı verilir. İlk olarak insanlarda tanımlanan bu olay (12); daha sonra farelerde (9), sığırarda (19), sığırlarda (14), şempanzelerde (3) ve atlarda (21) da görülmüştür. Etkilenen erkek canlılar, normal bir çift testis ve normal testosteron üretimine sahip olmalarına rağmen, üretilen testosteron hedef dokulara etkiyemediğinden, erkeklik yönünde başkalaşım gösteremezler. Wolff kanalı ürünü olan iç genital kanalın yanı sıra, testosteronla aynı reseptörü kullanan DHT’nin hedef dokuları olan erkek dış genital organları da normal gelişim gösteremezler. MIF fonksiyonu normal olduğundan Müller kanalı

körelir. Dolayısıyla etkilenen canlıda testisler dışında tüm iç genital kanal kayıptır. Canlı kör sonlanan kısa bir vajina ile tamamen dişi fenotipi gösterir. Switonski ve arkadaşlarının (2004) gözlemlediği bir klinik olgu androjen duyarsızlığı sendromuna iyi bir örnektir: 5 yaşında safkan bir kısırak, fertilitate problemleri göstermesi ve erkek tipi kopulasyon davranışları sergilemesi nedeniyle kliniğe getirilmiş ve inceleme altına alınmıştır (Şekil 3). Klinik muayenesinde dış genital organları normal dişi fenotipinde olmasına rağmen, ultrasonografik muayenesinde uterus görülememiş ve bir çift hipoplastik gonada rastlanmıştır. Sitogenetik analizler sonucu hayvanın erkek kromozom komplemine (64, XY) sahip olduğu saptanmış ve PCR analizi ile SRY geninin varlığı ortaya konulmuştur. Endokrinolojik muayeneler sonucu ise yüksek plazma testosteron seviyesine rastlanmıştır (9,7 nmol/ml). Yapılan analizler sonucunda varılan sonuç şudur: Ultrasonografik muayenede görülen gonadlar testistir. Hayvan androjen duyarsızlığı nedeni ile erkek genital organları şekillenememiş bir aygırdır (21).

Şekil 3: Androjen duyarsızlığı nedeni ile kısırak görünümünde olan aygırın sergilediği erkek tipi kopulasyon davranışları (21).



Beyinde Cinsiyet

Fötal gonadlardan salınan testosteronun ürogenital kanalın gelişimi üzerine olduğu gibi beyin

cinsel yönden farklılaşması üzerine de etkileri vardır. Pek çok türde yiyecek alımında, vücut ağırlığının düzenlenmesinde, annelik, saldırganlık, oyun ve sosyal davranışlarda, öğrenme davranışı ve performansında ve özellikle kopulasyon davranışlarında cinsiyet farklılıkları vardır. Bu farklılık, bahsi geçen davranışları kontrol eden beyin bölgelerinin fetal dönemde testosteronun etkisiyle farklı büyüklük ve şekilde yapılmış olmasından kaynaklanır. Testosteron; merkezi sinir sisteminin ilgili bölgelerindeki nöronların reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Erkekler için özgü davranışların ortaya çıkmasından sorumlu beyin bölgelerindeki nöronların programlanmış hücre ölümünü (apoptosis) önler, gelişimini tetikler. Dolayısıyla bu beyin bölgeleri erkeklerde dişilere oranla daha **büyük** şekillenir. Testosteronun erkeklik yönündeki bu geliştirici etkisine **maskülinizasyon (erkekleştirme)** denir. Bunun aksine dişilere özgü davranış modellerinin ortaya çıkmasından sorumlu beyin bölgelerinin apoptosisini tetikler, gelişimini engeller ve bu bölgeler dişilere oranla daha **küçük** şekillenir. Testosteronun dişilik yönündeki gelişimi engelleyici bu etkisine ise **defeminizasyon (dişileşmeyi önleme)** denir (8). Fötüs dişi ise; ortamda testosteron bulunamayacağından erkeklik ile ilgili bölgeler gerileyip küçülür, dişilik ile ilgili bölgeler ise testosteronun önleyici etkisine maruz kalmayacaklarından gelişip büyürler. Buradan şu sonucu çıkarmak mümkündür: Ürogenital kanal gibi beynin de normal gelişimi dişilik yönündedir, ancak testosteron varlığında beyin erkekleşir.

Testosteron beynin cinsel farklılaşması üzerine olan bu etkilerini **'kritik dönem'** adı verilen ve fetal dönemin sonları ile doğum sonrası erken dönemleri kapsayan bir süreç içinde gösterir. Testosteronun erken gelişim sürecinde oluşan bu **kalıcı** etkilerine **'organizasyonel etki'** adı verilir. Testosteronun kalıcı etkileri ile organize olan beyin bölgelerine, pubertaya gelmiş erişkin canlıda testosteron, östrojen ve progesteron etkiyerek cinsiyete özgü davranış modellerinin ortaya çıkmasına neden olurlar. Testosteron, östrojen ve progesteronun erişkin dişi ve erkeklerde oluşturduğu bu **geçici** etkilere ise **'aktivasyonel etki'** adı verilir (8). Dolayısıyla organizasyonel etkiye sahip tek gonadal steroid testosterondur.

Erkeğe özgü davranış modellerinin ortaya çıkmasından sorumlu beyin bölgelerindeki nöronlar erkeklerde testosteronun etkisiyle gelişir ve sayıca artarlar. Fakat şaşırtıcı olarak beyindeki bu etki, doğrudan testosteron ile değil, testosteronun metaboliti olan östrojen tarafından oluşturulur. Bu bölgedeki nöronlara difüzyonla giren testosteron, hücre içinde aromataz enzimi ile östrojene çevrilir (**aromatizasyon hipotezi**) (2). Östrojen de stoplazmada östrojen reseptörleri ile birleşerek hücrede ilgili etkiyi meydana getirir. Dolayısıyla, genital kanaldan farklı olarak testosteronun beyne olan etkisine, hücresel düzeyde östrojenin aracılık etmesi söz konusudur.

Kaynaklar

1. **Baur MJ** (2003): *Activational and organizational effects of estradiol on male behavioral neuroendocrine function*. Scand. J. Psychol., **44**(3): 213-220
2. **Becker JB, Breedlove SM, Crews D, McCartt MM** (2002): *Behavioral Endocrinology*. 2nd Ed., 39-74. The MIF Press, Cambridge
3. **Eil C, Merriam GR, Bowen J, Tabor E, White B, Douglass EC, Loriaux DL** (1980): *Testicular feminization in the chimpanzee*. Clin. Res., **28**: 624
4. **George WF, Wilson JD** (1988): *Sex Determination and Differentiation*. 3-21. In: E. Krobil (Ed), *The Physiology of Reproduction*. J. Neil. New York Raven Press, New York
5. **Hassa O, Aşti RN** (2003): *Embriyoloji*.133-134. Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd Şti, Ankara.
6. **Jost A** (1972): *A new look at the mechanisms controlling sexual differentiation in mammals*. Johns Hopkins Med. J., **130**: 38-53
7. **Kobayashi A, Behringer RR** (2003): *Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals*, Nature Reviews Genetics, **4**: 969-980
8. **Lippa RA** (2005): *The nature and nurture of gender*. Erişim: <http://www.flyfishingdevon.co.uk/salmon/year3/psy364gender-nature-nurture/psy364gender-nature-nurture.htm> , Erişim Tarihi: 08.02.2009
9. **Lyon MF, Howkes SG** (1970): *X-linked gene for testicular feminization in mouse*. Nature, **227**(5264): 1217-1219
10. **Mittwoch U** (2005): *Sex determination in mythology and history*. Arq. Bras. Endocrinol. Metabol., **49**(1):7-13
11. **Mittwoch U** (2000): *Three thousand years of questioning sex determination*. Cytogenet Cell Genet, **91**: 186-191
12. **Morris JM** (1953): *The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites*. AM. J. Obstet Gynecol, **65**(6): 1192-1211

13. **Naftolin F** (1994): *Brain aromatization of androgens*. J. Reprod. Med., **39**(4): 257-261
14. **Nes N** (1966): *Testikulaer feminisering hos storfe*. Norwegian Vet. Med, **18**: 19-29
15. **Neumann F, Von Berswordt-Wallrabe R, Elger W, Stanbeck H, Hahn JD, Kramer M** (1970): *Aspects of androgen-dependent events as studied by antiandrogens*. Recent. Prog. Horm. Res., **26**: 337-405
16. **Rey R, Jossa N** (2007): *Sexual differentiation*. Erişim: <http://www.endotex.org/Pediatrics/Pediatrics7/pediatrics7.html> , Erişim Tarihi: 10.01.2009
17. **Schultz FM, Wilson JD** (1974): *Virilization of the Wolffian duct in the rat fetus by various androgens*, Endocrinology, **94**(4): 979-986
18. **Seda O, Liska F, Sedova L** (2006): *Sex Determination*. In: Multimedia E-textbook of Medical Biology, Genetics and Genomics. Czech Republic, Prague
19. **Stanley AJ, Gambreck LG, Allison JE, Easley RB** (1973): *Male pseudohermaphroditism in the laboratory Norway rat*. Recent. Prog. Horm. Res., **29**: 43-64
20. **Short RV** (1982): *Sex Determination and Differentiation*. 70-113. In: C. R. Austin, R.V. Short (Ed), *Reproduction in Mammals*. Cambridge University Press, Cambridge
21. **Switonski M, Chmurzynska A, Szczerbal I, Lipczynski A, Yang F, Nowicka-Posluszna A** (2004): *Sex reversal syndrome (64, XY; SRY-positive) in a mare demonstrating masculine behaviour*. J. Anim. Breed. Genet., **122**: 60-63.
22. **Troedsson HT, Madill S** (2004): *Pathophysiology of the Reproductive System*. 214-220. In: R. H. Dunlop, C. H. Malbert (Ed), *Veterinary Pathophysiology*.
23. **Wilson JD** (1994): *Translating gonadal sex into phenotypic sex*. 203-212. In: R. V. Short, E. Balaban (Ed) *The Differences Between The Sexes*. Cambridge University Press, Cambridge.

Geliř Tarihi: 24.03.2009 / Kabul Tarihi: 15.05.2009

Yazıřma Adresi:

Arş. Gör. Ahu DEMİRTAŞ
 Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi
 Fiziyooloji Anabilim Dalı, 15100, Merkez / BURDUR
 E-posta: ahudemirtas@mehmetakif.edu.tr