



DERLEME/REVIEW

X Kromozomu İnaktivasyonu ve İnaktivasyondan Kaçış

X Chromosome Inactivation and Escape from Inactivation

Başak Günaştı¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

In female mammals, there are two X chromosomes, and one of them could be inactivated by some mechanisms, and this concept is called X inactivation. The X chromosome, which would be inactivated, is packaged in heterochromatin. Thus, the genes on this X chromosome are prevented from being expressed. The inactivation process maintains dosage compensation between males with one X chromosome and females with two X chromosomes. Although X chromosome inactivation is thought to occur on the entire X chromosome, not all of the genes on the X chromosome are exposed to inactivation, and some genes escape from inactivation. In humans, approximately 12 to 20% of the genes encoded by the inactivated X chromosome can be expressed by escaping the inactivation process. In this review, we will examine the inactivation process and genes that escape inactivation by considering the mechanisms of X inactivation.

Keywords: X chromosome, X inactivation, dosage compensation

ÖZET

X kromozomunun inaktivasyonu, dişi memelilerde iki tane olan X kromozomlarından bir tanesinin inaktive edilmesidir. İnaktivasyona uğrayacak X kromozomu, heterokromatin şeklinde paketlenmektedir. Böylece bu X kromozomunun üzerindeki genlerin eksprese edilmeleri önlenmektedir. İnaktivasyon işlemi, bir adet X kromozomu bulunan erkekler ile iki adet X kromozomu bulunan dişiler arasındaki dozaj telafisini sağlamaktadır. X kromozomu inaktivasyonu, inaktive edilecek tüm X kromozomunda gerçekleştiği düşünülse de, X kromozomunun üzerindeki genlerin tamamı inaktivasyona maruz kalmayıp bir kısmı inaktivasyondan kaçmaktadır. İnsanlarda X kromozomundan kodlanan genlerin yaklaşık %12 ile 20'si kadarı inaktivasyon işleminden kaçarak eksprese olabilmektedir. Derlemede, X inaktivasyonunun mekanizmaları ele alınarak, inaktivasyon sürecini ve inaktivasyondan kaçan genleri inceleyeceğiz.

Anahtar kelimeler: X kromozomu, X inaktivasyonu, dozaj telafisi

Giriş

Dişi memelilerin somatik hücrelerinde sadece bir adet X kromozomu translokasyonel olarak aktif durumdadır¹. İkinci bir X kromozomu, heterokromatik halde ve inaktif durumdadır². İnaktif X kromozomu interfaz hücrelerinde Barr cisimciği şeklinde görünmektedir^{3,4}. X kromozomu inaktivasyonu, embriyonik dönemin fertilizasyondan sonraki erken aşamalarında görülmektedir⁵. Dişi memelilerin somatik hücrelerinin hepsinde inaktif olan X kromozomu anneden veya babadan gelen X olabilmektedir⁶. Bir hücrede hangi X'in inaktive edileceği tamamen rastgele olmaktadır. Bir hücrede X kromozomu inaktive edildikten sonra, aynı hücrede oluşacak tüm hücrelerde aynı X kromozomu inaktif halde kalmaktadır^{7,8}. X inaktivasyonunun, tüm kromozom boyunca olduğu bilinse dahi, X kromozomu üzerinde bulunan genlerin tamamı inaktivasyon işlemine maruz kalmayıp inaktivasyondan kaçmaktadır^{9,10}. İnsanda X tarafından kodlanan genlerin yaklaşık %12-20 kadarı inaktivasyon işleminden kaçıp, aktif veya inaktif pozisyondaki X kromozomundan ifade edilebileceği gösterilmiştir¹¹. Memelilerde X kromozomunun inaktivasyonu işlemi epigenetik olarak genin düzenlenmesinin bir sonucudur. Bu düzenlenmenin sonucunda da yaklaşık olarak 160 Mega baz (Mb) büyüklükte olan X kromozomu genlerinin çoğu susturulmaktadır^{1,12}. X kromozomu inaktivasyonu işlemi, kodlayıcı olmayan X inaktif-spesifik transkript (XIST) RNA'nın transkripsiyonu ve sislokalisasyonu ile başlatılmaktadır^{1,6,13}. Daha sonra histon modifikasyonları, histon varyantları ve DNA metilasyonu dahil olmak üzere genellikle heterokromatin ile ilişkili epigenetik düzenlemeleri içermektedir^{7,14}. Derlemede, X



kromozomunun susturulma sürecinin önemli unsurlarını inceleyecek, inaktivasyon çeşitlerine değinecek ve daha sonra inaktivasyondan kaçan genleri ele alacağız.

X Kromozomunun İnaktivasyon İşlemi

X kromozomunun inaktivasyonu, memeli dişilerin gelişiminin erken dönemlerinde gerçekleşmektedir^{5,8}. Hangi X kromozomunun etkisizleştirileceğine ilişkin ilk seçim yapıldığında, seçilen X kromozomu sonraki mitotik bölünmeler yoluyla kararlı bir şekilde susturulmaktadır¹⁵. Böylece, dişiler iki hücre popülasyonu için mozaik olmaktadır. Yani dişi hücrelerden birinde babaya ait X kromozomu aktif durumdayken, diğerinde ise annenin X kromozomu aktif olmaktadır¹⁶. Bu mozaiklik, Patiska kedilerinin kürk rengi oluşumunda önemli bir faktördür¹⁷. X'e bağlı bir genin ürünü olan kürk renkleri bu durumun önemli bir görsel örneğini oluşturmaktadır^{1,17}. Kangurular da ise istisnai bir durum olarak babadan gelen X kromozomu inaktivasyona uğramaktadır¹⁸. Bu şekilde X'e bağlı genlerin yamalı veya mozaik ifadesi 1961 yılında öne sürülen Lyon hipotezinin temelini oluşturmaktadır. Lyon hipotezi X inaktivasyonunu açıklayan ilk teoridir⁶.

Lyon hipotezine göre;

1. Dişi memelilerde sadece 1 tane X kromozomu aktif durumdadır. İkinci X kromozomu kondanse olarak kalmaktadır. İnaktiftir ve interfaz hücrelerinde Barr cisimciği olarak görülmektedir.
2. İnaktivasyon, embriyonel dönemin erken evrelerinde meydana gelmektedir. Fertilizasyonun günü başlamakta ve gelişimin 1. haftasının sonuna kadar devam etmektedir.
3. Dişi somatik hücrelerde meydana gelen X inaktivasyonu işlemi rastgeledir. Bazı hücrelerde anneden gelen X kromozomu inaktif olurken, bazı hücrelerde ise babadan gelen X kromozomu inaktif olmaktadır. Sonuç olarak meydana gelen canlı, X kromozomları açısından mozaiktir. Ayrıca bir hücrede inaktivasyon olduktan sonra o hücreden oluşan hücre dizinlerinde de aynı orijin (paternal veya maternal) inaktif olarak kalmaktadır¹⁹.

Dozaj Telafisi

X kromozomunun inaktivasyonu neden gerekli ve önemlidir sorusunun cevabı dozaj telafisidir. Çünkü inaktivasyon, iki X kromozomuna sahip memeli dişiler ile tek bir X kromozomuna ve Y kromozomuna sahip erkekler arasında dozaj denkliliği sağlamak amacıyla meydana gelmektedir^{4,20}. Cinsiyet kromozomlarına sahip olan diğer tüm organizmalarda benzer bir dozaj telafisine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu süreçlerin tümü kromatin modifikasyonlarını içermektedir^{12,14}. Hem *Drosophila*'da hem de memelilerde bu süreçleri derlemede ayrıntılı olarak ele alacağımız işlevsel bir RNA yönetmektedir¹⁴. Şaşırtıcı bir şekilde, insan X kromozomunda inaktivasyondan kaçan çok sayıda ek gen de bulunmaktadır.

Dişilerde inaktif olan X kromozomundan gelen genlerin devam eden ekspresyonu, erkekler ve dişiler arasında dozaj farklılıklarına neden olabilmektedir. Bu durum X'e bağlı gen ekspresyonunu etkileyerek erkekler ve dişiler arasındaki hormonal farklılıklar oluşturabilmektedir. Aynı şekilde X inaktivasyonundan kaçan genler de yine dişiler ve erkekler arasındaki diğer farklılıkları getirmektedir²¹.

İnsanlar ve Fareler Arasındaki Farklar

Lyon, ilk olarak fareler üzerindeki çalışmalarına dayanarak inaktivasyonu varsaymıştır. O zamandan beri fare, X inaktivasyonu çalışması için güçlü bir model olmaktadır. Dişi farelerin embriyonik kök (ES) hücreleri, inaktivasyon çalışmaları için oldukça izlenebilir duruma getirilmiştir^{1,12}. Bununla birlikte, insanlarda ve farelerde X kromozomu inaktivasyonları arasında bilinen birkaç fark vardır.

İlk olarak, insanlarda inaktivasyondan daha fazla genin kaçtığı görülmektedir. Farede çok fazla gen incelenmemiş olsa da, inaktif X kromozomunda farelerde insanlara göre daha fazla genin ifade edildiği belirlenmiştir. Bu tür fareler normal fenotipe sahip olmaktadır. İkincisi, inaktivasyonun damgalanmasının türler arasında farklılık göstermesidir. Keselilerde paternal X kromozomu tercihen tüm dokularda inaktive olurken, farelerde tercihi paternal inaktivasyon sadece ekstraembriyonik dokularda gözlenmektedir^{5,6}.

X İnaktivasyon Süreci

X inaktivasyon süreci; başlatma, yayılma ve düzenleme olmak üzere üç aşamaya ayrılmaktadır. Başlatma aşaması iki X kromozomundan hangisinin etkisizleştirileceğinin seçimini içermektedir. Bu seçimi etkileyen faktörün ise X kromozomu üzerinde bulunan X inaktivasyon merkezinin (XIC) varlığı olduğu düşünülmektedir. Sadece erken embriyogenezin belirli aşamalarında bulunan özel bir lokusun, XIC'deki X inaktivasyon sürecini tetiklediği düşünülmektedir²².

X inaktivasyonunun 2. aşaması olan yayılma sürecinde, özel bir sayma mekanizması ile bir diploid hücrede yalnızca tek bir X kromozomunun aktif kalmasını ve diğer tüm X kromozomlarının inaktive olmasını sağlanmaktadır. Bu tür sayma, sınırlı miktarda üretilen ve diploid hücre başına tek bir X kromozomunun XIC'sine bağlanan ve böylece onu inaktivasyondan koruyan bir "engelleme sinyali" aracılığıyla gerçekleştirilmektedir^{15,18}. XIC'den bir inaktivasyon sinyalinin yayılması sonucunda, X kromozomundaki birkaç bin genin büyük bir kısmının cis-sınırlı inaktivasyonu oluşmaktadır^{1,23}.

Son aşama olan düzenlemede ise, özel düzenleme mekanizmaları aracılığıyla aktif olmayan X kromozomunun ardışık hücre bölünmeleri yoluyla klonal olarak iletilmesi sağlanmaktadır. XIC için muhtemel bir aday olan XIST geni, Mary Lyon tarafından 1991'de keşfedilmiştir. Bu keşif, X inaktivasyonunun moleküler olarak analiz sürecini başlatmıştır^{8,12}.

X İnaktivasyon Merkezi (XIC)

İnaktivasyonda, hücre ilk olarak X kromozomlarını saymaktadır. Hücre, ikiden fazla X saydığı zaman, biri hariç diğer X kromozomlarının üzerine moleküler işaretçi koymaktadır (Blok edici faktör/BF)²⁴. Sonrasında ise X kromozomunun merkezinde yer alan XIC geninden kodlanan XIST RNA yapılmaktadır. Kodlanan bu XIST RNA, DNA'ya bağlanma özelliğine sahip olan RNA'dır. XIC geninin bulunduğu merkezi başlangıç olarak bütün kromozoma bağlanmaktadır²⁵. Bağlanmanın ardından, DNA histonlarının metilasyonu, hipoadenilasyonu gibi heterokromatinleştirme işlemleri yapılmakta ve kromozom inaktifleştirilmektedir^{24,25}.

Diploid memelilerde birden fazla olan tüm X kromozomlarının inaktive edilmesi, tek bir aktif X'in ilk işaretlendiğini düşündürmektedir. X kromozomunun yeniden düzenlenmesiyle ilgili ilk çalışmalar, kromozomun inaktivasyonu için cis'te gerekli bir bölgeyi tanıdığı ve inaktivasyonun bu bölgeden başladığını göstermektedir²⁰.

X inaktivasyonunun kontrolü, XIC olarak isimlendirilen kompleks yapıda bir lokus ile sağlanmaktadır. XIC bölgesi yedi protein kodlayan gen içermektedir ve bunların hiçbirinin X inaktivasyon sürecine dahil olmadığı gösterilmiştir. Bölgedeki genlerin en dikkat çeken XIST genidir^{20,26}.

XIC'nin Ek Bileşenleri

Farede XIST'in down stream bölgesinde birçok eleman tanımlanmıştır. Bu elemanlar arasında, hem rastgele hem de işaretli X inaktivasyonunda rol oynayan XIST'e karşı bir RNA antisensisi olan Tsix

bulunmaktadır. Tsix, inaktivasyondan önce farklılaşmamış hücrelerde eksprese edilmekte ve cis'te XIST ekspresyonuna izin vermediği düşünülmektedir²⁸.

Tsix RNA, XIST geninin zıt yönünde transkribe edilen ve kodlanmayan uzun RNA'dır. Tsix geni ile XIST geninin ekspresyonları arasında zıt bir ilişki bulunmaktadır. Bir X kromozomunun üzerinde Tsix geninin transkripsiyonu azaldığı zaman, XIST geninin ekspresyonu artmaktadır ve bu durum X kromozomunun inaktivasyonuna neden olmaktadır²⁹. XIST geni tarafından transkribe edilen RNA, bütün bir X kromozomunu kaplamakta ve inaktivasyonu meydana gelmektedir^{6,22}.

XIST Geni

X kromozomunun üzerinde bulunan en önemli genlerden bir tanesi XIST genidir. XIST geni, somatik hücrelerde aktif olmayan, aktif X kromozomundan kopyalanmadığı bilinen tek gen olan, alternatif olarak işlenmiş, poli-adenile edilmiş bir RNA'dır²⁶. Gen, korunmuş herhangi bir açık okuma çerçevesi içermemekte ve bir RNA olarak işlev görmektedir³⁰. Bu gen Xq13.2'de bulunan inaktivasyon için gerekli olan transkript genidir ve X inaktivasyonu sürecinde önemli rol oynamaktadır²⁷. XIST geni, aktif X kromozomu üzerinde erkek ve dişi hücrelerin her ikisinde de transkripsiyonel olarak sessiz durumda iken, sadece inaktif X'ten eksprese olmaktadır. XIST geni bir protein kodlamamakta ancak 17 Kilo baz (Kb)'lik fonksiyonel bir RNA üretmektedir (XIST RNA)^{6,28}.

XIST'in X inaktivasyonu için gerekli olduğu, XIST'in 'knock-out' edilmesi ile gösterilmiştir. Ayrıca XIST'i XIC'nin ana bileşeni olarak tanımlanmaktadır. İki X kromozomundan birinin XIST'i ifade etmek için nasıl seçilebileceği ve dolayısıyla etkisiz hale getirilebileceği bulmacası çözülmeyi beklemektedir. Bununla birlikte, XIC'nin bileşenleri bu inaktivasyonda görev almaktadır. XIST RNA seviyelerinin, hangi X'in inaktivasyona uğrayacağını etkileyebileceği öne sürülmüştür³¹.

XIST Gen Düzenlemesi

Fare ve insandaki XIST promotör bölgeleri aktif haldedir ve transkripsiyon faktörleri için bağlanma bölgeleri içermektedir. Ayrıca cinsiyete özgü gen bölgeleri ihtiva etmemektedirler. Bu nedenle, erkeklerde XIST'in susturulmasından ve kadınlarda tek bir X'in ifadesinden ek unsurların sorumlu olduğu düşünülmektedir³². DNA metilasyonu farklılaşmış hücrelerde XIST'in düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Çünkü, inaktif X kromozomu üzerindeki transkripsiyonel olarak aktif olan alelin promotör bölgesi metillenmemiş durumdadır. Aktif olan X kromozomundaki transkripsiyonel olarak aktif olmayan alel metillenmektedir. XIST demetilasyonu, genin somatik hücrelerde ekspresyonu ile sonuçlanmaktadır³³.

X Kromozomu İnaktivasyonu Çeşitleri

X inaktivasyonu iki farklı biçimde gerçekleşmektedir. Biri rastgele diğeri de baskılı inaktivasyondur. Her iki inaktivasyon formu da aynı RNA'ları ve susturucu enzimleri kullansa da, gelişimsel dönemdeki inaktivasyon zamanları ve etki mekanizmaları açısından farklılık göstermektedirler³⁴.

Rastgele X Kromozomu İnaktivasyonu

Rastgele X inaktivasyonunda, maternal ve paternal X kromozomlarının inaktive edilme şansları birbirine eşit olmaktadır. Dişi memelilerde her iki X kromozomu da zigotun erken evrelerinde aktif durumdadır. Embriyonik gelişimin ileri basamaklarında X kromozomlarından bir tanesi susturulmaktadır²⁰. Bir hücrede maternal X kromozomu inaktive olurken, başka bir hücrede paternal X kromozomu inaktive edilebilmektedir. Plesantali memeliler, bu inaktivasyon işlemi rastgele olacak şekilde gerçekleştirmektedir³⁵.

Baskılı X Kromozomu İnaktivasyonu

Keseli memelilerde daima babadan gelen X kromozomu inaktive edilmektedir. Örneğin keseli sıçanlarda ve kangurularda paternal X kromozomu, erken embriyonik dönemde inaktive edilmektedir. Kedilerde kürk rengi X kromozomu tarafından kodlanan gen tarafından belirlenmektedir. Maternal ya da paternal olarak aktif olan X kromozomuna bağlı olarak kedilerin kürk renklerinde farklılıklar gözlenmektedir^{2,6,36}. Embriyonik dönemin belirli bir evresinde dişi kedilerde iki X kromozomundan bir tanesi inaktive olmakta ve Barr cisimciğini oluşturmaktadır. Böylece sadece bir alel aktif olan kedilerde X kromozomu inaktivasyonu kendini fenotipte göstermiş olmaktadır. Bu bağlamda yamalı bir görünüme sahip olan Patiska kedileri her zaman için dişidir diyebiliriz¹. Bu durumun nadir de olsa istisnaları olabilmektedir. Eğer kedi Klinefelter sendromuna sahipse, iki X ve bir Y kromozomu taşıyarak bu erkek kedi yamalı bir kürke sahip olacaktır³⁷.

X İnaktivasyonu ve Anöploidi

Kromozom sayısında meydana gelen anomaliler anöploidi olarak ifade edilmektedir. Genellikle bir kromozomu eksik olan veya fazla kromozoma sahip gelişen fetuslar hayatta kalamazlar⁴. Fakat nadiren, otozomal anöploidiler de gerçekleşebilmektedir. Örneğin 13, 18 ve 21. kromozom trizomisi (Edward, Patau ve Down sendromu) görülen bireyler doğuştan fiziksel ve zihinsel anomalilere sahiptirler³⁸. X kromozomunda görülen anöploidiler ise bu trizomilere kıyasla daha tolere edilebilir anomalilere neden olmaktadır. En sık rastlananlar, Turner sendromu (X0) ve Klinefelter sendromudur (XXY). X kromozomu anöploidilerinin trizomilere göre daha kolay tolere edilebilmesinin sebebi X kromozomunun inaktivasyonudur. Birden fazla olan X kromozomları susturularak Barr cisimciği halinde paketlenmektedirler. Dişi bireyler fazla sayıda X kromozomuna sahip olsalar bile, hücrelerinde sadece bir tane X kromozomunu aktif halde bulundurlar³⁹.

X'e Bağlı Hastalıklar

Hemen hemen bütün X'e bağlı hastalıklar için, klinik tablo erkeklerde kadınlardan daha şiddetli olmaktadır. Dişi taşıyıcılar ya asemptomatiktir ya da erkeklere kıyasla daha hafif belirtiler gösterirler. Bu X'e bağlı hastalıklardaki cinsiyet farklılıkları, X kromozomu inaktivasyonundan kaynaklanmaktadır⁴⁰. Erkekler, X'e bağlı genlerin çoğu için hemizigottur. Bu nedenden dolayı, bir mutant alelin erkek taşıyıcısı, genellikle hastalığın klinik özelliklerinin tam olarak ortaya çıkmasından etkilenmektedir. Dişilerin X kromozomlarının inaktivasyon durumlarına göre iki tip hücresi vardır. Bunlar anne X'i aktif olanlar ve baba X'i aktif olanlardır. Bu nedenle, bir dişi mutant alelin bir kopyasını taşısa bile, dişi hücrelerinin bir kısmında mutant X inaktive olduğundan, tam bir klinik tabloya sahip olmamaktadır. Çünkü dişi hücrelerin bir kısmında mutant olan X kromozomu inaktive edilmiştir⁴¹.

X kromozomu inaktivasyonunun hastalığın şiddetini yansıtan diğer bir örnek ise G6PD eksikliğidir. G6PD geni, X kromozomunun uzun kolundan kodlanmaktadır. Bozukluğu taşıyan erkek bireyler hemizigot normal veya hemizigot hasta olabilmektedirler. Dişi bireyler ise homozigot normal, homozigot hasta veya heterozigot olarak enzim eksikliğini barındırmaktadırlar. G6PD geninde mutasyon olan erkekler bu hastalık açısından hemizigot olmaktadır ve böylelikle tüm eritrositleri eksiklikten etkilenmektedir. Heterozigot olarak G6PD mutasyonu taşıyan kadınlar ise çoğunlukla ciddi bir hemolitik anemi yaşamamaktadır. Çünkü eritrositlerinin yarısında mutant olmayan G6PD geni bulunmaktadır^{42,43}. X inaktivasyonu durumunda veya birleşik heterozigot durumunda klinik yansıması ağır olabilmektedir. Bu durumda kadınlar da erkekler gibi ciddi oranda enzim eksikliğinden etkilenmektedirler. Bu sebeplerden dolayı X kromozomuna bağlı resesif aktarılan hastalıkların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir⁴⁴.

X İnaktivasyonundan Kaçan Genler

X inaktivasyonu ile ilgili en merak uyandıran sorulardan biri, bazı lokusların, normalde kromozom çapında olan gen susturulmasından neden kaçtıkları ve nasıl kaçabildikleridir. İnsanlarda, X'e bağlı genlerin %25'e kadarı inaktivasyondan kaçabilmektedirler^{17,21}. Farelerde, başlangıçta X'e bağlı genlerin yaklaşık %3'ünün inaktivasyondan kaçtığı düşünülürken, yeni araştırmalar, hücre tipi ve genetik geçmişe göre değişen çok daha yüksek bir yüzdede kaçış olduğunu göstermişlerdir²⁸.

X inaktivasyonundan kaçan genler üç sınıf altında incelenmektedir. Bunlardan birincisi X kromozomunun uzun ve kısa kollarının uç tarafında bulunan psödootozomal bölgede yer alan genlerdir²¹. Bu bölge, Y kromozomu ile eşleşen diziler ihtiva etmektedir. Bu nedenler X ve Y kromozomlarının mayoz esnasında crossing-over ile materyal değiştirmesine olanak tanımaktadır. X inaktivasyonundan kaçan ikinci gen sınıfı, X kromozomunun kısa ve uzun koldaki psödootozomal bölgenin dışında kalmaktadır. Bu sınıf genlerin Y kromozomunun üzerinde benzer kopyaları bulunmaktadır. Bu nedenle hem erkekler hem de dişiler bu genlerin iki adet aktif halde kopyasını bulundurmaktadır. İnaktivasyondan kaçan üçüncü gen sınıfı ise X kromozomunun psödootozomal bölgesi dışında yer almakta ve Y kromozomu üzerinde bir kopyası bulunmamaktadır^{21,32,38}.

X inaktivasyonundan kaçan genler, X kromozomu anöploidileriyle ilişkili fenotiplerin temelini oluşturmaktadır. Örneğin, XO insanları Turner sendromudur ve XO farelerinde davranış kusurları gösterilmiştir. Dişiler (XX) ve Klinefelter erkekleri (XXY), otoimmün hastalıklara XY erkeklerden daha yatkındır ve fazla sayıda X kromozomuna (XXX veya daha fazla) sahip bireyler, otoimmün hastalıklara bu gruplardan daha yatkındır^{45,46}. Örneğin yakın tarihli bir çalışma, kaçak gen TLR7'nin artan seviyelerinin, iki X kromozomu olan bireylerde Lupus'a yatkınlığın artmasıyla açıklanabileceğini göstermiştir⁴⁷.

Farklı lokuslar, farklı kaçış mekanizmaları kullanabilmektedir. Kaçış lokuslarının, Xi'nin heterokromatik ortamında transkripsiyonel olarak aktif durumunu nasıl koruduğu veya yeniden kazandığı hakkında çok az şey bilinmektedir¹⁷. Meyve sineğinde yapılan çalışmalarda, kaçış lokuslarının, heterokromatin alanlarına yakın veya içinde bulunan genler üzerinde aktive edici bir etki yarattığı gösterilmiştir⁶. Kaçan lokusları, X kromozomu boyunca farklı bölgelere yerleştirerek ve belirli elemanların değerlendirilerek, gelecekteki araştırmaların konuya daha fazla ışık tutabileceği düşünülmektedir.

Sonuç

Memeli dişilerde bir X kromozomunun inaktivasyonu, XX dişiler ve XY erkekler arasında dozaj telafisi sağlamaktadır²⁰. İnaktivasyon, X kromozomu üzerindeki XIST geninden kopyalanan RNA, tüm X kromozomunu kaplayacak şekilde yayıldığında meydana gelmektedir³³. Bununla birlikte, X kromozomuna bağlı genlerin %15'inden fazlası, inaktif X kromozomundan ifade edilmeye devam etmektedir⁹. Biyoinformatik alanındaki ilerlemeler, X kromozomu inaktivasyonu karakterizasyonunu irdelemeye olanak tanımaktadır. İnsanlarda farklı metodolojilerle, çok sayıda kaçış genlerinin sekanslanmasına ve kromatin özelliklerini karşılaştırılarak mekanizmalarının aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır¹⁷. Ayrıca araştırmacıların görüşü, inaktivasyondan kaçışın epigenetiği hakkında daha fazla bilgi birikimine sahip oldukça, kaçış genlerinin hastalığın belirlenmesinde oynadığı rolün artacağı yönündedir¹⁵.

Kaynaklar

1. Chang SC, Tucker T, Thorogood NP, Brown CJ. Mechanisms of X-chromosome inactivation. *Front Biosci.* 2006;11:852–66.
2. Zyllicz JJ, Zyllicz JJ, Heard E. Molecular mechanisms of facultative heterochromatin formation: An X-chromosome perspective. *Annu Rev Biochem.* 2020;89:255–82.

3. Das N, Rup Singh J, Oza N. Barr bodies in sex determination. *J Forensic Dent Sci.* 2013;26:5–7.
4. Sun Z, Fan J, Wang Y. X-chromosome inactivation and related diseases. *Genet Res (Camb).* 2022;2022:1–8.
5. Patrat C, Ouimette JF, Rougeulle C. X chromosome inactivation in human development. *Development.* 2020;147:1–13.
6. Galupa R, Heard E. X-chromosome inactivation: A crossroads between chromosome architecture and gene regulation. *Annu Rev Genet.* 2018;52:535–66.
7. Panning B. X-chromosome inactivation: The molecular basis of silencing. *J Biol.* 2008;7:1–13.
8. Avner P, Heard E. X-chromosome inactivation: Counting, choice and initiation. *Nat Rev Genet.* 2001;2:59–67.
9. Balaton BP, Brown CJ. Escape artists of the X chromosome. *Trends Genet.* 2016;32:348–59.
10. Heard E, Clerc P, Avner P. X-chromosome inactivation in mammals. *Annu Rev Genet.* 1997;31:571–610.
11. Robert Finestra T, Gribnau J. X chromosome inactivation: silencing, topology and reactivation. *Curr Opin Cell Biol.* 2017;46:54–61.
12. Cantone I, Fisher AG. Human X chromosome inactivation and reactivation: Implications for cell reprogramming and disease. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2017;372:1733–41.
13. Wang D, Tang L, Wu Y, Fan C, Zhang S, Xiang B et al. Abnormal X chromosome inactivation and tumor development. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77:2949–58.
14. Brinkman AB, Roelofsen T, Pennings SWC, Martens JHA, Jenuwein T, Stunnenberg HG. Histone modification patterns associated with the human X chromosome. *EMBO Rep.* 2006;7:628–34.
15. Chaumeil J, Okamoto I, Guggiari M, Heard E. Integrated kinetics of X chromosome inactivation in differentiating embryonic stem cells. *Cytogenet Genome Res.* 2002;99:75–84.
16. Shoukat HMH, Ghous G, Tarar ZI, Shoukat MM, Ajmal N. Skewed inactivation of X chromosome: a cause of hemophilia manifestation in carrier females. *Cureus.* 2020;12:1–10.
17. Brown CJ, Greally JM. A stain upon the silence: Genes escaping X inactivation. *Trends Genet.* 2003;19:432–8.
18. Cooper DW. Studies on metatherian sex chromosomes the improbability of a stable balanced polymorphism at an X-linked locus with the paternal X inactivation system of kangaroos. *Aust J Biol Sci.* 1976;29:245–50.
19. Morton WRM, Bishun NP, Rashad MN. The Lyon Hypothesis. *Br Med J.* 1964;1:840.
20. Payer B, Lee JT. X chromosome dosage compensation: How mammals keep the balance. *Annu Rev Genet.* 2008;42:733–72.
21. Navarro-Cobos MJ, Balaton BP, Brown CJ. Genes that escape from X-chromosome inactivation: Potential contributors to Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184:226–38.
22. Lee JT. Lessons from X-chromosome inactivation: Long ncRNA as guides and tethers to the epigenome. *Genes Dev.* 2009;23:1831–42.
23. Galupa R, Heard E. X-chromosome inactivation: New insights into cis and trans regulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2015;31:57–66.
24. Lee JT, Lu N. Targeted mutagenesis of Tsix leads to nonrandom X inactivation. *Cell.* 1999;99:47–57.
25. Heard E. Recent advances in X-chromosome inactivation. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16:247–55.
26. Brown CJ, Hendrich BD, Rupert JL, Lafrenière RG, Xing Y, Lawrence J et al. The human XIST gene: Analysis of a 17 kb inactive X-specific RNA that contains conserved repeats and is highly localized within the nucleus. *Cell.* 1992;71:527–42.
27. Mira-Bontenbal H, Gribnau J. New Xist-interacting proteins in X-chromosome inactivation. *Curr Biol.* 2016;26:338–42.
28. Hong YK, Ontiveros SD, Strauss WM. A revision of the human XIST gene organization and structural comparison with mouse Xist. *Mamm Genome.* 2000;11:220–4.
29. Chadwick BP, Willard HF. Barring gene expression after XIST: Maintaining facultative heterochromatin on the inactive X. *Semin Cell Dev Biol.* 2003;14:359–67.
30. Lee JT, Davidow LS, Warshawsky D. Tsix, a gene antisense to Xist at the X-inactivation centre. *Nat Genet.* 1999;21:400–4.
31. Lv Q, Yuan L, Song Y, Sui T, Li Z, Lai L. D-repeat in the XIST gene is required for X chromosome inactivation. *RNA Biol.* 2016;13:172–6.
32. Su Y, Chen X, Zhou H, Shaw S, Chen J, Isaacs CM et al. Expression of long noncoding RNA Xist is induced by glucocorticoids. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1–12.
33. Beard C, Li E, Jaenisch R. Loss of methylation activates Xist in somatic but not in embryonic cells. *Genes Dev.* 1995;9:2325–34.
34. Berletch JB, Yang F, Distèche CM. Escape from X inactivation in mice and humans. *Genome Biol.* 2010;11:1–7.
35. Wutz A, Gribnau J. X inactivation explained. *Curr Opin Genet Dev.* 2007;17:387–93.
36. Lee JT, Bartolomei MS. X-inactivation, imprinting, and long noncoding RNAs in health and disease. *Cell.* 2013;152:1308–23.
37. Wistuba J. Animal models for Klinefelter's syndrome and their relevance for the clinic. *Mol Hum Reprod.* 2010;16:375–85.
38. Hatt L, Aagaard MM, Bach C, Graakjaer J, Sommer S, Agerholm IE et al. Microarray-based analysis of methylation of 1st trimester trisomic placentas from down syndrome, edwards syndrome and patau syndrome. *PLoS One.* 2016;11:1–11.
39. Ben-David U, Amon A. Context is everything: aneuploidy in cancer. *Nat Rev Genet.* 2020;21:44–62.
40. Migeon BR. The role of X inactivation and cellular mosaicism in women's health and sex-specific diseases. *JAMA.* 2006;295:1428–33.
41. Migeon BR. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2052–9.
42. Wang J, Xiao QZ, Chen YM, Yi S, Liu D, Liu YH et al. DNA hypermethylation and X chromosome inactivation are major determinants of phenotypic variation in women heterozygous for G6PD mutations. *Blood Cells, Mol Dis.* 2014;53:241–5.
43. Errigo A, Bitti A, Galistu F, Salis R, Pes GM, Dore MP. Relationship between Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency, X-chromosome inactivation and inflammatory markers. *Antioxidants (Basel).* 2023;12:1–11.
44. Agrelo R, Wutz A. Context of change - X inactivation and disease. *EMBO Mol Med.* 2010;2:6–15.
45. Youness A, Miquel CH, Guéry JC. Escape from x chromosome inactivation and the female predominance in autoimmune diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1–12.

46. Mousavi MJ, Mahmoudi M, Ghotloo S. Escape from X chromosome inactivation and female bias of autoimmune diseases. Mol Med. 2020;26:1–20.
47. Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D, Canivet A, Grunenwald S et al. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. Sci Immunol. 2018;3:1–11.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Başak Günaştı
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: basaksanna@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 23.06.2023**Kabul tarihi/ Accepted:** 01.09.2023