



## Vücut Kokusunu Etkileyen Genetik Faktörler Genetic Effects on Body Odor

Suzan Elif Akün<sup>1</sup>, Umut Kökbaş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi biyokimya Ana Bilim Dalı, Girne, KKTC

### Öz

Vücut kokusu *Homo sapiens*'in karakteristik bir özelliğidir fakat neden bu özelliğin var olduğu ve nelerle ilişkili olduğu tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Geçmişte, belki de hala günümüzde, insanları kokularına göre yargılayan makamlar vardı. Bunun sebebinin ise temiz olmama, hijyenik olmama olarak öne sunuyorlardı. Bugün de bildiğimiz gibi kokumuzu etkileyen faktörlerden biri suyla temasın az olması durumunda kokmadır. Bu çevresel faktörlere diyeti, psikolojik stresi ve bireyin sahip olduğu hastalıkları da dahil edebiliriz. Fakat çevresel faktörler bir sabit olarak tutulduğunda etkenin ne olduğu gözden kaçırılmaktadır. Günümüz dünyasına göre genetik faktörler vücut kokusunda bir hayli rol oynamaktadır. Bu derlememizde vücut kokusunu etkileyen genetik faktörlere değinilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Koku, Genetik, Karakteristik

### Abstarct

Body odour is a characteristic trait of *Homo sapiens*, however its role in human behaviour and evolution is poorly understood. In the last, maybe nowadays, there were judgement who judge people due to their odor because of the non hygienic life of man. Nowadays, as we know, one of the reason of body odor is less contact with water which is environmental effect of body odor. We can add another effects to this list as same as the diet, psychological stress and the diseases. By the way when environmental effects stay stable, parameters couldn't see by human. Genetic effects on body odor no doubt the most important factor. We will discuss genetic effects on body odor in this review.

**Keywords:** Odour, Genetic, Characteristic.

## GİRİŞ

Vücut kokularının kendimize has olmasının üzerindeki genetik faktörün önemi daha önce ikizler üzerine yapılan birkaç çalışmada gösterilmiştir ve el kokusunun monozygotik ikizlere kıyasla dizigotik ikizlerde daha ayırt edilebilir olduğu bulunmuştur<sup>1</sup>. Daha yakın tarihli bir çalışmada, tek yumurta ikizlerinin kokularının tesadüften daha yüksek oranda insan denekler tarafından doğru bir şekilde eşleştirildiği bulunmuş fakat bu eşleştirmenin çevresel faktörleri dışlamak amaçlı ayrı yaşayan dizigotik ikizlerin kokuları için geçerli olmadığı görülmüştür<sup>2</sup>. Koku kalıtsallığı, koku vericileriyle tanışmayan deneklerin ebeveynlerinin ve yavrularının kokusunu eşleştirebildiklerini ancak eşlerin kokularıyla eşleşmediklerini gösteren bir çalışma ile de desteklenmektedir<sup>3</sup>.

Majör doku uygunluk komplekslerinin (MHC) genetik faktörlerden vücut kokularını da tasvir ettiği bulunmuştur. İnsan MHC özellikleri doğru bir şekilde insan lökosit antijeni (HLA) özellikleri olarak adlandırılır ve insan genomundaki polimorfik lokuslardır. İki çift birey arasındaki HLA farklılığının derecesi üreme başarıları üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir<sup>4</sup>. MHC moleküllerinin birincil işlevi kendini tanıma veya tanınamama iken aynı zamanda bu moleküllerin vücut kokuları üzerine nasıl rol oynadığı akıllarda bir soru işaretine yol açmıştır<sup>5</sup>. Kemirgen dünyasında vücut kokusu kaynağının idrar olduğundan yola çıkılarak çalışmalar yapılmıştır<sup>5</sup>. Bununla birlikte insanlarda koltukaltı kokusu idrar ile karşılaştırıldığında daha belirgin bir bileşen olduğu görülmüştür. Öncelikle MHC molekülleri vücut kokusunu doğrudan etkileyebilir.

İletişim adresi/Address for Correspondence:

Suzan Elif Akün a: <https://orcid.org/0000-0002-3486-6676>

Umut Kökbaş: <https://orcid.org/0000-0003-4028-3458>

E-mail: elifakunn@gmail.com

Geliş Tarihi/Received:01.Mart.2020, Kabul tarihi/Accepted:18.Mayıs.2020 Çevrimiçi yayın/Published online:01.01.2021

MHC moleküllerinin idrar, plazma, ter ve tükürük gibi vücut sıvılarında görüldüğü de tespit edilmiştir<sup>6</sup>. Öte yandan MHC moleküllerinin büyüklüğü ve uçucu olmaması bu hipotezi imkansız kıldığı düşünülürken vücut kokusunun, belirli MHC molekülleri tarafından özgül olarak transfer edilen peptitlerden etkilendiği akıllara gelmektedir. Bununla birlikte, fareler üzerindeki son bulgular, uçucu olmayan MHC peptit ligandlarının hem vomeronazal hem de ana koku alma organlarında doza bağlı nöral tepkileri tetikleyebileceğini göstermektedir<sup>7,8</sup>.

Eş seçiminin MHC molekülleriyle herhangi bir bağlantısı olup olmadığına dair omurgalılar üzerine yapılan araştırmada MHC genlerinin fare ve sıçanların vücut kokusunu etkilediği<sup>9,10</sup> özellikle farelerin eş seçiminde en az MHC benzerliği gösteren bireylerle birlikte olduğu görülmüştür<sup>11-13</sup>. MHC, bağışıklık açısından genomun en önemli parçasıdır<sup>14</sup> ve bu tür MHC'ye dayalı eş seçimi, gelecekteki yavruların tanıyabileceği kendi kendine olmayan antijenlerin sayısını artırabilir veya optimize edebilir<sup>13</sup> ve böylece patojenlere karşı dirençlerini artırabilir. MHC lokuslarında gözlemlenen olağanüstü polimorfizme de katkıda bulunmuş olabilir<sup>15,16</sup>. Öte yandan, insanlarda eş seçiminde MHC'nin rolü çok tartışmalıdır. HLA genlerinin eş seçimini etkileyip etkilemediği üzerine null hipotezi Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Kanada'da yaşayan dini bir toplum olan Hutteritler üzerinde test edildi<sup>17</sup>. 400 Hutterit çiftinin üzerinde yapılan bu araştırmada beklenenden daha az HLA eşleşmesi gözlemlendi. Başka bir çalışmada ise koku tercihlerine odaklanılarak kadınlardan farklı erkekler tarafından giyilen tişörtleri koklamalarının istendiği "terli tişört deneylerinde", kadınların kendi MHC'lerine en uzak olan erkeklerin tişörtlerinin tercih ettiği görülmüştür fakat doğum kontrol hapının koku duyarlılığını azalttığı bilindiğinden doğum kontrol hapı kullanan kadınlar deneye katılmamıştır<sup>18,19</sup>.

MHC genlerinin kokuyu nasıl etkilediğini açıklamak için birçok hipotez ileri sürülmüştür<sup>20</sup>.

- 1) MHC moleküllerinin başlı başına bir odorant yani koku sağlayıcısı oldukları<sup>21</sup>,
- 2) MHC molekülleri uçucu kokular için taşıyıcı görevi görüyor olabileceği (taşıyıcı hipotezi)<sup>22</sup>,

- 3) MHC'ye bağlı peptitlerin metabolitleri uçucu kokuların kaynağı olabilir (peptit hipotezi)<sup>23</sup>,
- 4) MHC genleri, bir bireyin belirli mikroflora bileşimini şekillendirerek kokuyu dolaylı olarak etkileyebilir (mikroflora hipotezi)<sup>24</sup>.

Tüm bu hipotezler veya bazı kombinasyonları doğru olabilir, örneğin; mikroflora, MHC kaynaklı peptitlerin metabolize edilmesinde rol oynayabilir<sup>20</sup>. MHC genlerinin kokudaki kalitatif farklılıkları etkilediğine dair çok az kanıt vardır, ancak bir çalışma MHC-konjenik fare suşlarının idrarındaki uçucu karboksilik asitlerin nispi konsantrasyonlarında kantitatif farklılıklar bulunmuştur<sup>23</sup>. Bu asitler, MHC'ye bağlı peptitlerin veya mikrobiyal floranın metabolik yan ürünleri olabilir veya bu suşların arasındaki MHC bağlantılı genlerden kaynaklanan mutasyonlara sebep olabilir. MHC genlerinin vücut kokusunu şekillendirmedeki hipotezleri paylaşmakla birlikte gözümüzü bir diğer genetik faktör olan *ABCC11* genine çeviriyoruz. *ABCC11* genotipi, apokrin bezlerinde hücre fonksiyonunu etkiler ve bireysel vücut kokusu fenotipini belirler<sup>24</sup>. 16q21.1 kromozomu üzerindeki bir gen olan *ABCC11* (OMIM\*607040), birçok ilaca dirençli proteinlere sekans homolojisi olan ATP bağlayıcı kaset süper ailesinden bir proteini kodlar (RefSeq Summary NM\_145186); iki ATP bağlayıcı alan ve iki transmembran bölge içerir<sup>25</sup>. *ABCC11* proteinin en iyi karakterize edildiği süreç apokrin salgı bezlerindedir ve küçük moleküllerin apikal membranlar boyunca taşınmasında rol oynar<sup>26</sup>.

*ABCC11*'de yaygın olarak bulunan tek nükleotit polimorfizmi (SNP) ve rare-27-basepair delesyonu, Mendelien kalıtımla aktarıldığı düşünülen bir kulak kiri fenotipinin belirlenmesinde de sorumludurlar<sup>27</sup>. Rs17822931 SNP genotipi ayrıca büyük ölçüde insan vücudu kokusunun fenotipini belirler ve bu şaşırtıcı derecede basit bir Mendel kalıtım modelini izler, çünkü fonksiyonel *ABCC11*, insan aksiller kokusunun biyokimyasal oluşumu için gereklidir<sup>27</sup>. Bu çalışma aksiller (koltukaltı) kokuların üretimi ile *ABCC11* genindeki varyantları arasındaki ilişkiyi açıklar. Ortaya çıkan proteinin 180 tane aminoasidini glisin (G)'den arginin (R)'e değiştiren tek nükleotit polimorfizmi (SNP) (538G>A) homozigotik olan bireylerin daha az miktarda karakteristik aksiller kokusuna sahip olduğu

belirtmiştir. *ABCC11* geni, işitme kanalının serüminöz apokrin bezlerinde önemli bir işlev gören ATP ile çalışan bir akış pompasını kodlamaktadır<sup>27</sup>. *ABCC11* genindeki SNP, 538G>A, Asyalılarda baskın olan ve Afrikalılarda ve Avrupalılarda nadir görülen kuru beyaz kulak kiri fenotipiyle ilişkilidir. Aynı SNP, tipik vücut kokusu neredeyse tamamen kaybolan Asyalılarda da baskındır<sup>28</sup>. *ABCC11* proteini, apokrin ter bezlerinde lokalizedir ve orada eksprese edilir. Aynı zamanda glutamin prekürsörlerinin koltuk altı kokularına salgılanmasında ve/veya oluşumunda anahtar bir rol oynadığı görülmektedir<sup>28</sup>. Kulak kiri ve koltuk altı kokusunun bağlantısı, her ikisinin de birçok histolojik ve fonksiyonel özelliği paylaşan apokrin tipi bezlere ait olan beyin ve apokrin ter bezleri arasındaki yakın ilişkiyle açıklanabilmektedir<sup>29</sup>. *ABCC11*'in çeşitli lipofilik anyonlar, estradiol 17-b-D-glukuronid, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) gibi steroid sülfatlar ve monoanyonik safra asitleri taşıdığı bilinmektedir<sup>30</sup>. Bu metabolitlerin birçoğu, aksiller apokrin terinin çeşitli bileşenleri ile benzerlikler paylaştığından, *ABCC11*'in apokrin koku moleküllerinin taşıma süreçlerinde önemli bir role sahip olabileceği ve *ABCC11* geninde yukarıda bahsedilen SNP'nin sekresyon kaybına yol açabileceği varsayımında bulunan çalışmalar da mevcuttur<sup>26</sup>.

## SONUÇ

Vücut kokusu çalışmaları belki nispeten önemsiz bir endişe olarak görülse de, deodorantların ve ter önleyicilerin satışı Birleşik Devletlerde yıllık 1,9 milyar doların üzerinde bir pazar payını temsil etmektedir (<http://www.marketresearch.com/map/prod/1209574.html>). *ABCC11* ve vücut kokusu arasındaki genotip-fenotip ilişkisi, Mendel kalıtım modelini takip eder ancak bu klinik açıdan anlamlı farmakogenomik etkileşimlerin çoğu için geçerli değildir. Geçtiğimiz süreçte, farmakogenomik alanı anlayışımız için önemli bir zorluk olmaya devam ediyor. Çevresel etmenlerin vücut kokularında etkili olduğu bilirse de genetik faktörlerin olan etkisinin de yadsınamayacağına değindik. Bu genetik faktörlerle vücut kokularımızın da aynı parmak izimiz gibi eşsiz olduğu söylenebilir. Parfüm endüstrisi bu genetik faktörleri kullanmaktadır. Gerek deterjanlar da, gerek kremlerde her ülkenin aynı genetik faktörlere sahip olmadığı bilindiğinden ülkeden ülkeye parfüm istekleri değişmektedir. Bu nedenle gerçekten kokunun nedenlerini molekülden itibaren bilirsek kokuya karşı geliştirilecek deodorantlardan o kadar verim alabiliriz.

**Etik Onay:** -

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir.

**Finansal Destek:** Yok

**Ethical Approval:** -

**Conflict of Interest:** Authors Declared no conflict of interest

**Financial Support:** None

## KAYNAKLAR

1. Wallace, P. (1977). Individual discrimination of humans by odor. *Physiology & Behavior*, 19(4), 577-579.
2. Roberts, S.C., Gosling, L.M., Spector, T.D., Miller, P., Penn, D.J. and Petrie, M. (2005) Body odor similarity in noncohabiting twins. *Chem. Senses* 30, 651-656.
3. Sommerville, B.A., McCormick, J.P. and Broom D.M. (1994) Analysis of human sweat volatiles - an example of pattern-recognition in the analysis and interpretation of gas chromatograms. *Pestic. Sci.* 41, 365-368
4. Penn, D. J. (2002). The Scent of Genetic Compatibility: Sexual Selection and the Major Histocompatibility Complex. *Ethology*, 108(1), 1-21. doi:10.1046/j.1439-0310.2002.00768.x
5. Havlicek, J., & Roberts, S. C. (2009). MHC-correlated mate choice in humans: a review. *Psychoneuroendocrinology*, 34(4), 497-512.
6. Wobst, B., Zavazava, N., Luszyk, D., Lange, K., Ussat, S., Eggert, F., Ferstl, R., Müller-Ruchholtz, W., 1998. Molecular forms of soluble HLA in body fluids: potential determinants of body odor cues. *Genetica* 104, 275-283.
7. Leinders-Zufall, T., Brennan, P., Widmayer, P., Chandramani, P., Maul-Pavicic, A., Jager, M., Li, X.H., Breer, H., Zufall, F., Boehm, T., 2004. MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. *Science* 306, 1033-1037.

8. Spehr, M., Kelliher, K.R., Li, X.H., Boehm, T., Leinders-Zufall, T., Zufall, F., 2006. Essential role of the main olfactory system in social recognition of major histocompatibility complex peptide ligands. *J. Neurosci.* 26, 1961–1970.
9. Brown RE, Roser B, Singh PB (1989) Class I and class II regions of the major histocompatibility complex both contribute to individual odors in congenic inbred strains of rats. *Behav Genet* 19: 659–674
10. Yamazaki K, Beauchamp GK, Singer A, Bard J, Boyse EA (1999) Odortypes: their origin and composition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 1522–1525.
11. Penn D, Potts WK (1998) Untrained mice discriminate MHC-determined odors. *Physiol Behav* 64: 235–243.
12. Yamazaki K, Boyse EA, Mike V, Thaler HT, Mathieson BJ, et al. (1976) Control of mating preferences in mice by genes in the major histocompatibility complex. *J Exp Med* 144: 1324–1335.
13. Penn DJ, Potts WK (1999) The evolution of mating preferences and major histocompatibility complex genes. *The American Naturalist* 153: 145–164.
14. Horton R, Wilming L, Rand V, Lovering RC, Bruford EA, et al. (2004) Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet* 5: 889–899.
15. Parham P, Ohta T (1996) Population biology of antigen presentation by MHC class I molecules. *Science* 272: 67–74.
16. Milinski M (2006) The Major Histocompatibility Complex, Sexual Selection, and Mate Choice. *Annu Rev Ecol Evol Syst* 37: 159–186.
17. Ober C, Weitkamp LR, Cox N, Dytch H, Kostyu D, et al. (1997) HLA and mate choice in humans. *Am J Hum Genet* 61: 497–504.
18. Wedekind C, Furi S (1997) Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simply heterozygosity? *Proc Biol Sci* 264: 1471–1479.
19. Wedekind C, Seebeck T, Bettens F, Paepke AJ (1995) MHC-dependent mate preferences in humans. *Proc Biol Sci* 260: 245–249.
20. Penn, D. J., & Potts, W. K. (1999). The evolution of mating preferences and major histocompatibility complex genes. *The American Naturalist*, 153(2), 145-164.
21. Singh, P. B., Brown, R. E., & Roser, B. (1987). MHC antigens in urine as olfactory recognition cues. *Nature*, 327(6118), 161-164.
22. Singer, D. S., Mozes, E., Kirshner, S., & Kohn, L. D. (1997). Role of MHC class I molecules in autoimmune disease. *Critical reviews in immunology*, 17(5-6), 463-468.
23. Boehm, U., Klamp, T., Groot, M., & Howard, J. C. (1997). Cellular responses to interferon- $\gamma$ . *Annual review of immunology*, 15(1), 749-795.
24. Brown, S. (2013). The Pharmacogenetics of Body Odor: As Easy as ABCC? *Journal of Investigative Dermatology*, 133(7), 1709–1711. doi:10.1038/jid.2013.14
25. Tammur, J., Prades, C., Arnould, I., Rzhetsky, A., Hutchinson, A., Adachi, M., ... & Dean, M. (2001). Two new genes from the human ATP-binding cassette transporter superfamily, ABCC11 and ABCC12, tandemly duplicated on chromosome 16q12. *Gene*, 273(1), 89-96.
26. Martin, A., Saathoff, M., Kuhn, F., Max, H., Terstegen, L., & Natsch, A. (2010). A functional ABCC11 allele is essential in the biochemical formation of human axillary odor. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(2), 529-540.
27. Yoshiura, K. I., Kinoshita, A., Ishida, T., Ninokata, A., Ishikawa, T., Kaname, T., ... & Ihara, M. (2006). A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. *Nature genetics*, 38(3), 324-330.
28. Preti, G., & Leyden, J. J. (2010). Genetic Influences on Human Body Odor: From Genes to the Axillae. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(2), 344–346. doi:10.1038/jid.2009.396
29. Stoeckelhuber M, Matthias C, Andratschke M, Stoeckelhuber BM, Koehler C, Herzmann S et al. (2006) Human ceruminous gland: ultrastructure and histochemical analysis of antimicrobial and cytoskeletal components. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 288: 877–84
30. Chen ZS, Guo Y, Belinsky MG, Kotova E, Kruh GD (2005) Transport of bile acids, sulfated steroids, estradiol 17-beta-D-glucuronide, and leukotriene C4 by human multidrug resistance protein 8 (ABCC11). *Mol Pharmacol* 67:545–57