

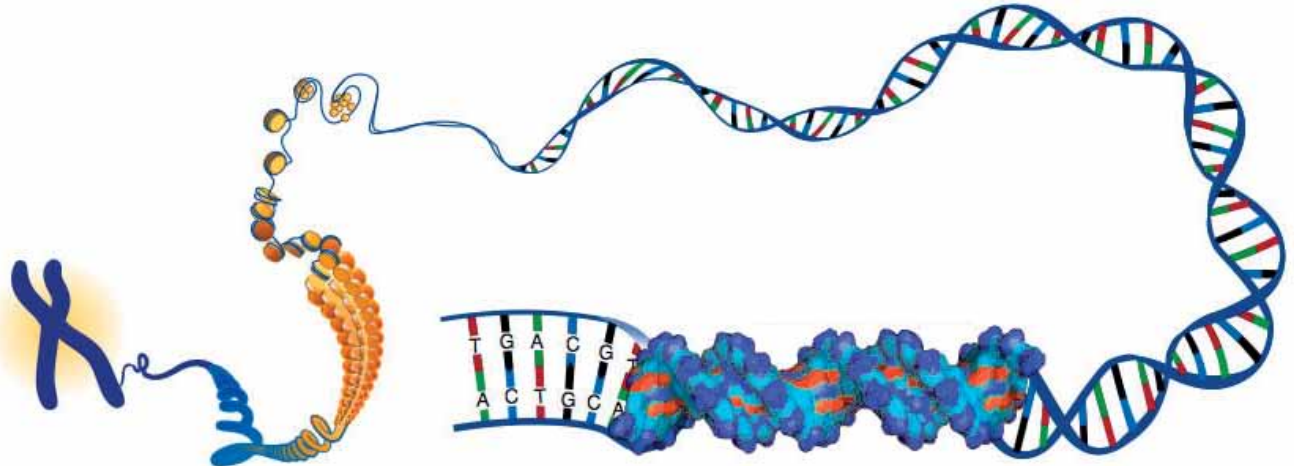
# Kromozomlar

Hücre çekirdeğinde bulunan ve içerisinde proteinlere sarılı DNA zincirleri taşıyan yapılara kromozom denir. Üreme hücreleri (sperm ve yumurta) dışındaki hücrelerde, biri cinsiyet kromozomu olmak üzere 23 çift, yani toplam 46 kromozom bulunur. Bu kuralın bir istisnası, kırmızı kan hücreleridir (eritrositler). Eritrositlerin hücre çekirdeği olmadığı için kromozom da bulunmaz. Kromozom çiftlerinin 22'si kadın ve erkeklerde benzerlik gösterir ve otozom olarak adlandırılır. Cinsiyeti belirleyen 23. kromozomsa XX veya XY olarak adlandırılır. Erkeğin üreme hücresi olan spermelerde ve kadının üreme hücresi olan yumurtada bu miktarın yarısı kadar (toplam 23) kromozom vardır. Erkek ve kadın üreme hücreleri birleştiğinde, kromozom sayısı 46 olan yeni bir hücre oluşur. Diğer bir deyişle, hücrelerimizdeki kromozom çiftlerinin biri anneden diğeri ise babadan gelir. Cinsiyetin gelişmesi de bu mekanizmayla olur. Babanın spermelerinde X veya Y kromozomu vardır. Anneden ise daima X kromozomu gelir. Eğer babadan gelen X ile anneden gelen X kromozomları birleşirse çocuk kız olur. Babadan gelen Y ile annenin X kromozomu birleşirse çocuk erkek olur.

Kromozomlar hücre bölünmesi sırasında belirginleşir ve çubuk şeklinde yapılar oluşturur. Kromozom çubuğu, ortaya yakın bir yerden (sentromer) incelererek iki kola bölünür. Kısa kola "p", uzun kola da "q" denir. Kromozomların ucunda telomer olarak adlandırılan ve birbirini tekrar eden uzun DNA zincirleri bulunur. Telomerler, bölünmeler sırasında kromozomu olası hasarlara karşı korur, kromozomun bütünlüğünü ve devamlılığını sağlar. Ek olarak, kromozomun çekirdek zarına tutunarak sabit pozisyonda kalmasını da sağlar. Telomerler, her hücre bölünmesi sırasında bir miktar kısalır. Telomer boyu kritik noktanın altına düşünce hücre artık bölünmez. İnsanlarda bağ dokusu hücresi olan fibroblastlar yaklaşık 50 bölünme sonrasında artık çoğalamaz ve ölür. Ömrü uzun olan hayvanlarda yapılan çalışmalarda, hücre bölünme sayısının, kısa ömürlü hayvanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Örneğin farelerden elde edilen hücreler 10-15 kez bölünürken, kaplumbağa hücreleri 100 kereden fazla bölünebilir. Bu bulgular dan yola çıkılarak yapılan araştırmalar, telomer ve yaşlanma ilişkisini ortaya koymuştur. Hücre bölünmesinin durmasının, yaşlanmaya yol açan temel mekanizmalarından biri olduğu düşünülmektedir.

İnsan kromozomlarının içerisinde 30 binin üzerinde gen bulunur. Bu genler, farklı işlevlere sahip proteinlerin yapımı için gereken bilgiyi sağlar, yani protein kodlarını taşır. Bazı genler birden çok protein sentezini sağlar. Genler, uzun DNA zincirleridir. DNA zincirleri, baz yapısında ve nükleotid denilen dört farklı molekülden oluşur: adenin (A), guanin (G), sitosin (C) ve timin (T). Bu bazlar oksijen, karbon, nitrojen ve hidrojen atomlarının farklı birleşimiyle meydana gelir. Her baz, DNA'nın iskeletini oluşturan şeker (deoksiriboz) ve fosfat molekülüne bağlanır. Baz, şeker ve fosfat içeren bu komplekse nükleik asit denir. Her nükleik asit, eşi olan diğer nükleik asiti karşısına alarak onunla birleşir (adenin timinle, guanin sitosinle). Nükleik asit çiftleri, fosfat bağlarıyla birbirine zincir şeklinde eklenir ve sonuçta sarmal yapıdaki DNA zinciri meydana gelir. İnsan genetik şifresi yaklaşık 3 milyar baz çiftinden oluşur.

DNA zinciri, hücre bölünmesi sırasında adeta bir fermuar gibi açılarak kendini kopyalar. Böylece, yeni oluşan hücreye aynı genetik bilgi geçer. Proteinler sentezlenirken de DNA sarmalı kısmen açılır. DNA'dan alınan bilgi, protein yapımında kullanılmak üzere ribozomlara gönderilir. Bu bilgi ribozomlarda okunarak protein yapılır. Proteinler 20 farklı amino asitten oluşur. Proteinleri oluşturan bu amino asitlerin hangi sırayla dizileceğini de nükleik asit sıralaması belirler. Üç nükleik asitten oluşan ve kodon denilen DNA biriminin verdiği bilgiye göre, proteindeki amino asit sırası belirlenir. Örneğin, TAT üçlüsü tirozin, GGT glisin, GCT alanin ve CAA glutamin amino asitlerinin DNA'daki karşılığıdır. TA-A, TAG ve TGA üçlüleri de bitiriş (stop) kodonlarıdır. Stop kodonları, bir genin DNA'nın neresinde başlayıp neresinde bittiğini anlamak için (TA-A, TAG ve TGA) kullanılır. DNA'daki TATGGTGCTCAA gibi bir nükleik asit sıralaması sonucunda oluşan protein zinciri, tirozin-glisin-alanin-glutamin amino asitlerini içerir. Protein zincirleri, bu şekilde birbirine bağlanan yüzlerce amino asitten oluşur. Amino asitlerin sırasını belirleyen kodonlardaki en ufak bir değişiklik, farklı bir proteinin oluşmasına yol açar. Yukarıdaki örnek sıralamada yer alan ilk kodon olan TAT yerine GAT gelirse, yeni DNA sıralaması GATGGTGCTCAA olur. GAT kodonunun ribozomdaki karşılığı aspartik asittir. Bu durumda meydana gelen proteinin yapısı, aspartik asit-glisin-alanin-glutamin şekline dönüşür. Kısacası farklı bir protein oluşur. Proteinin içinde tek bir amino asitin değişmesi dahi o proteinin işlevini bütünüyle değiştirip hastalığa yol açabilir.



Genleri oluşturan DNA zincirlerinin şifresini çözmek amacıyla 1990 yılında "İnsan Genom Projesi" denilen büyük bir proje başlatıldı. Toplam 18 ülkenin katıldığı bu projenin amacı sağlıklı insanın gen haritasını çıkarmaktı. Yaklaşık 20 yıl süren çalışmalar sonucunda, kromozomlar üzerindeki genlerin nükleik asit sıralaması belirlendi. Sağlıklı gen şifresinin ortaya çıkarılması sayesinde hastalıklı genleri tespit etmek mümkün oldu. İnsandan alınan tek bir hücre sayesinde, hastalıklı genler saptanmakta ve kişinin ileride hangi hastalığa yakalanma riski olduğu tespit edilebilmektedir. Genlerle hastalıklar arasındaki bağlantılar daha iyi anlaşılırdıkça, gen haritasının önemi daha da artacaktır.

## Kromozom bozuklukları

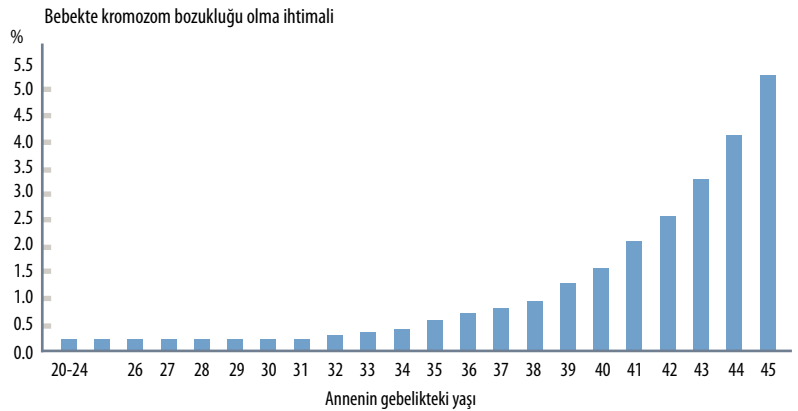
Kromozomların yapısındaki sayısal veya şekilsel bozukluklar birden çok geni etkileyerek hastalıklara, hatta anne karnında ölümlere yol açar. Kromozom bozukluklarının başında sayısal farklılıklar gelir. Sperm veya yumurta oluşumu sırasında kromozomların ayrılmasında bir sorun oluşursa, döllenmiş yumurtada, yani embriyoda sayısal kromozom bozuklukları görülür. Embriyodan üreyen hücreler, normal kromozom sayısı olan 23 çiftten, yani 46'dan fazla veya az sayıda kromozom içeriyorsa o kişide hastalık oluşur. Kromozom sayısındaki bozuklukların başında, 21. kromozomun fazla olmasına bağlı olarak gelişen Down sendromu (trizomi 21) gelir. Normal bir hücrede iki adet 21 numaralı kromozom varken, Down sendromu olan kişilerde üç tane vardır. Annenin gebelik yaşının artmasıyla birlikte bu kromozom hastalığının görülme sıklığı artar. Yaşı 25 olan bir gebenin bebeğinde Down sendromu görülme riski 1383'te 1 iken, yaşı 35 olan gebede bu risk 338'de 1'e, 45 olan gebede ise 32'de 1'e çıkar. Down sendromu kadar sık görülmesi de, 13. ve 18. kromozomların üçlemesi de kromozom sayı bozuklukları arasında yer alır. Erkek çocuklarda cinsiyet kromozomlarından X'in fazla olması Klinefelter sendromuna yol açar. Klinefelter sendromu, testislerde gelişme geriliğine ve kısırlığa yol açan bir durumdur, bu kişilerde XY olması gereken cinsiyet kromozomu XXY'dir. Kız çocuklarda iki tane olması gereken X kromozomlarından biri eksik olursa Turner sendromu gelişir. Bu çocukların genetik yapısı 46XX yerine 45X'tir. Canlı doğan her 2500 kız çocuktan biri Turner sendromlu olarak dünyaya gelir. Bu rahatsızlıkta çeşitli organ sistemlerinde (iskelet sistemi, yumurtalıklar, kalp, böbrek vs) yapısal sorunlar görülür.

Kromozomlarda yer değiştirme (translokasyon), silinme (delesyon), artma (duplikasyon), ters dönme (inversiyon-yüzük oluşumu) gibi yapısal bozukluklar da görülür. Yapısal bozukluklar çoğunlukla sperm veya yumurta oluşumu sırasında kromozomlar ayrılırken olur. Mayoz bölünme denilen, kromozom sayısının yarıya indirildiği hücre çoğalması sırasında bazı hatalı hücreler oluşabilir. Bu hatalı hücreler döllenirse, meydana gelen embriyoda kromozom bozuklukları görülür. Kromozomun bir kısmı koparak başka bir kromozoma yapışabilir (translokasyon) veya ters dönerek tekrar yerine yapışabilir (inversiyon). Bazen de kromozomun bir par-

çası koparak kaybolur (delesyon). Eğer kopan parçada vücut için önemli proteinleri kodlayan genler varsa bu durum ciddi hastalıklara yol açabilir. Kromozomun bir kısmındaki genlerin gereksiz kopyaları oluşabilir (duplikasyon). Bu tür durumlarda sağlığı tehdit eden hastalıklar görülebilir. Kromozom bozuklukları genellikle vücuttaki tüm hücreleri etkiler. Ancak nadiren de olsa sadece bazı hücreleri etkileyen kromozom bozuklukları da görülür. Mozaik tipi bozukluk denilen bu tür durumlarda, hücrelerin bir kısmı normal diğer kısmı anormal yapıda olur. Genetik incelemelerde vücuttaki tüm hücrelerin yapısını ortaya koymak mümkün olmadığı için, bu tür durumlar teşhisi en güç kromozom bozukluklarıdır.

## Mitokondrial DNA

Kromozomlar ve bunlar içerisinde yer alan genler hücre çekirdeğinde bulunur. Fakat hücre içerisinde kromozomların yapısında yer almayan bazı genler de vardır. Hücrelerin enerji kaynağı veya jeneratörü olarak adlandırılan mitokondrilerin içinde de DNA tespit edilmiştir. Kendine özgü genetik şifresi olan bu hücre birimlerinin (organel), ilk önceleri tek başına yaşayan ve sonradan hücre içine alınmış ilkel canlılar olduğu düşünülmektedir. Mitokondrial DNA'nın kromozomlardaki DNA'dan bazı farklılıkları vardır. Hücre çekirdeğindeki DNA'nın yarısı anneden diğer yarısı da babadan gelirken, mitokondrial DNA sadece anneden gelir. Spermlerdeki mitokondriler, hızlı hareketi sağlayan enerjiyi üretebilmek için kuyruk kısmında bulunur. Döllenme sırasında kuyruk kopar ve babanın mitokondrial DNA'ları hücre dışında kalır. Böylece, meydana gelen embriyoda sadece annenin mitokondrial DNA'ları bulunur. Mitokondrial DNA'daki mutasyonların, yani bozuklukların çeşitli hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Yaşlanma sürecinin, mitokondrial DNA değişimlerinin (mutasyonların) bir birikimi olduğunu savunan araştırmacılar vardır. Parkinson ve Alzheimer hastalığı ile mitokondrial DNA arasında bir bağlantı olduğu da düşünülmektedir.



### Kaynaklar

Donate, L. E, Blasco, M. A., "Telomeres in cancer and ageing", *Philosophical transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, Cilt 366, Sayı 1561, s. 76-84, Ocak 2011.

Lim, D. H., Maher, E. R., "Genomic imprinting syndromes and cancer", *Advances in Genetics*, Sayı 70, s. 145-75. 2010.