

# Telomerler

Kromozomlarımızın  
Uçlarındaki  
Moleküler Sayaçlar

Basit yapılı hücrelerin, örneğin bakterilerin halka şeklindeki DNA'larından farklı olarak ökaryotik hücrelerin (zarla çevrili bir çekirdeği ve başka organelleri olan hücreler) DNA'larının yapısı doğrusaldır.

İnsan da dahil olmak üzere ökaryotik canlıların çoğunda iki kopya DNA var. İnsan DNA'sının tek bir kopyası yaklaşık 3 milyar baz çiftinden oluşuyor ve boyu yaklaşık 1 metre. Dolayısıyla bir insan hücresinde (sperm ve yumurta hücreleri hariç) biri anneden diğeri babadan gelmek üzere yaklaşık 2 metre DNA bulunuyor. Bu kadar uzun olan DNA molekülü, sadece mikroskop altında görebileceğimiz kadar küçük hücrelerimize ve hatta hücrenin içindeki, hücreden çok daha küçük yer kaplayan hücre çekirdeğine özel proteinlerle paketlenerek "kromozom" adını verdiğimiz yapılar şeklinde sığdırılıyor. İki serbest ucu olan doğrusal kromozomların uç bölgeleri "telomer" olarak adlandırılıyor. Yunanca "telos" son, "meros" ise bölüm anlamına geliyor. Biyolojik açıdan hayli önemli işlevleri bulunan telomerler, her hücre bölünmesinde kademeli olarak kısalıyor ve bir hücrenin kaç defa bölünebileceğini belirliyor.

## Basit bir gözlemden Nobel Ödülü'ne giden yol: Zaman tüneline "telomerler"

1938 yılında Amerikalı genç biyolog Herman Muller (1890-1967), X ışınlarına maruz bıraktığı sirke sineklerinin (*Drosophila melanogaster*) kromozomlarında parça kayıpları ve ters dönmeler gözledi. Ancak ilginç bir şekilde kromozomların uç bölgelerinde bu değişikliklerin meydana gelmediğini saptadı. Muller, bu gözlemlerinden sonra, koruyucu bir başlık gibi davranarak radyasyonun zararlı etkilerine karşı kromozomların uç bölgelerini koruyan özel genler olduğunu düşündü ve "telomer" terimini ilk olarak o zaman kullandı. Mısır (*Zea mays*) genetiği üzerinde çalışmalarını sürdüren Amerikalı biyolog Barbara McClintock (1902-1992), bundan iki yıl kadar sonra, kırılmış kromozom uçlarının birbirleri ile uç uca birleştiğini gözledi ve telomerlerin kromozom bütünlüğünün korunması için gerekli yapılar olduğunu bildirdi.

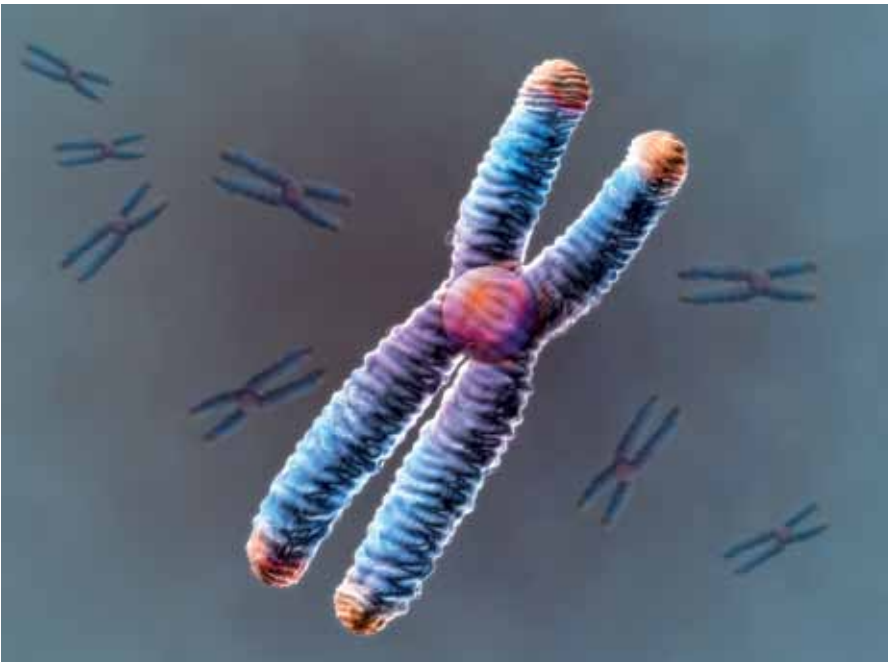
1962 yılında Amerikalı biyolog Leonard Hayflick (1928), normal memeli hücrelerinin laboratuvar koşullarında sınırlı sayıda bölünebildiğini ("Hayflick sınırı", yani tipik bir insan hücresi için yaklaşık 50 bölünme) gözlemledi.

Bir dizi morfolojik değişikliğin gözlemlendiği, hücre canlılığının sürdüğü ancak bölünmenin durakladığı bu sürece "hücre-sel/replikatif yaşlanma" adı verildi.

1970'li yılların başlarında DNA replikasyonunun (DNA'nın kendini eşlemesi) mekanizması anlaşılmaya başlandığında, bu görevi üstlenen asıl enzim olan DNA polimerazın doğrusal kromozomların uç bölgelerinde bu işlemi tam olarak gerçekleştiremeyeceği anlaşıldı. Bu durum 1972'de James D. Watson (1928) tarafından "uç replikasyon problemi" olarak adlandırıldı. 1973 yılında Rus bilim insanı Alexey Olovnikov (1936), uç replikasyon probleminin her hücre bölünmesi sırasında telomerlerin kısalmasına neden olduğunu ve bunun da Hayflick tarafından ortaya konan hücre-sel yaşlanmanın temelini oluşturduğunu öne sürdü.

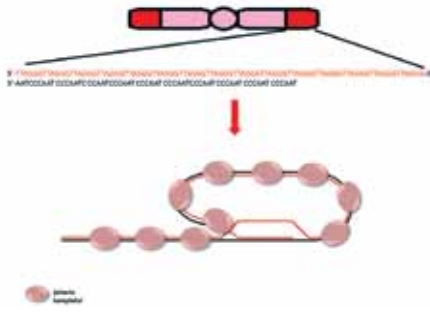
1970'lerin sonlarında Joseph G. Gall ve Elizabeth H. Blackburn (1948), tatlı sularda yaşayan silli bir tek hücreli olan *Tetrahymena*'da telomer bölgelerinin DNA dizisini araştırdı. 1978 yılında, telomerlerin birbiri ardınca, defalarca tekrar eden dizilerden oluştuğu bulundu (Örneğin TTGGGG TTGGGG TTGGGG TTGGGG...). İlerleyen yıllarda telomerlerin diğer canlılarda da benzer yapı gösterdiği, tekrar dizisi ve sayısının türe özgü olduğu, başta Blackburn ve Jack W. Szostak (1952) olmak üzere başka bilim insanlarınca da gösterildi.

Bilinen DNA polimeraz enzimi bu dizileri sentezleyemediğine göre, bu ardışık telomer tekrarlarını kromozom uçlarına ekleyen ne idi? Blackburn'ün yanında doktora çalışmalarını sürdüren Carol W. Greider (1961), 1985 yılında bu sorunun cevabını buldu. Telomer dizilerini kromozomların ucuna ekleyen özel bir enzim vardı. Bu enzime "telomeraz" adı verildi. Takip eden yıllarda telomerler ve telomeraz ile ilgili çalışmalar aynı hızla devam etti. 1990'lı yılların ortalarına doğru telomerazın hücrelerin sınırsız sayıda bölünebilmesi için gerekli olduğu ve kanser hücrelerinde bu enzimin etkinliğinin arttığının tespit edilmesinden sonra, farklı kanser tiplerinde telomeraz etkinliğinin araştırıldığı, bu etkinli-



ğin kanserin tanısında ve hastalığın seyirini takip etmek amacıyla kullanılıp kullanılmayacağını araştıran çalışmaların sayısı çok arttı. Madem telomeraz enzimi kanser hücrelerinin bölünebilmesi için gerekiyordu, o halde telomerazı engellemek kanser tedavisi için yeni bir yöntem olabilir miydi? Bu sorunun cevabını bulmak için de çok sayıda çalışma yapıldı. Günümüzde bu ve buna benzer çalışmalar halen devam ediyor, telomerazı hedef alan ilaçlar ve aşılar geliştirilmeye çalışılıyor.

Greider, Blackburn ve Szostak telomerlerin yapısını ve işlevlerini aydınlatmaya yönelik olarak yaptıkları üstün nitelikli çalışmalarından dolayı 2009 yılında Tıp veya Fizyoloji Nobel Ödülü'ne layık görüldüler.



İnsan telomerlerinin şematik gösterimi

## İnsan telomerlerinin yapısı

İnsan telomerleri ardışık TTAGGG tekrarlarından oluşuyor. Bu tekrarların uzunluğu ortalama 10.000-15.000 baz çifti kadar. Daha önce belirttiğimiz uç replikasyon problemi nedeniyle telomerler her hücre bölünmesinde yaklaşık 50-150 baz kısalıyor. Hepimizin bildiği gibi insan DNA'sı çift zincirli sarmal yapıda. Ancak telomerlerin uç bölgeleri, tek zincirli yapıda, bu da telomerleri hücre içindeki pek çok enzimin parçalayıcı etkisine karşı hassas hale getiriyor. Tek zincirli kısımları parçalanmadan korumak amacıyla telomerler bir ilmek gibi kıvrılıyor ve tek zincirli kısım saklanıyor. Hücre içinde hiçbir olay burada anlattığımız kadar kolay meydana gelmiyor. Tüm biyolojik olaylarda olduğu gibi telomerlerin

ilmek şeklinde katlanmasına ve kendine özgü özel yapısının oluşmasına da farklı proteinler yardımcı oluyor. Telomerlerin ilmek yapısının oluşmasına aracılık eden ve bir çatı gibi telomerleri koruyan protein kompleksine "şelterin" adı veriliyor (Şekil 1). Şelterin yalnızca telomerleri korumakla kalmıyor, aynı zamanda telomer uzunluğunun kontrolünde de rol oynuyor.

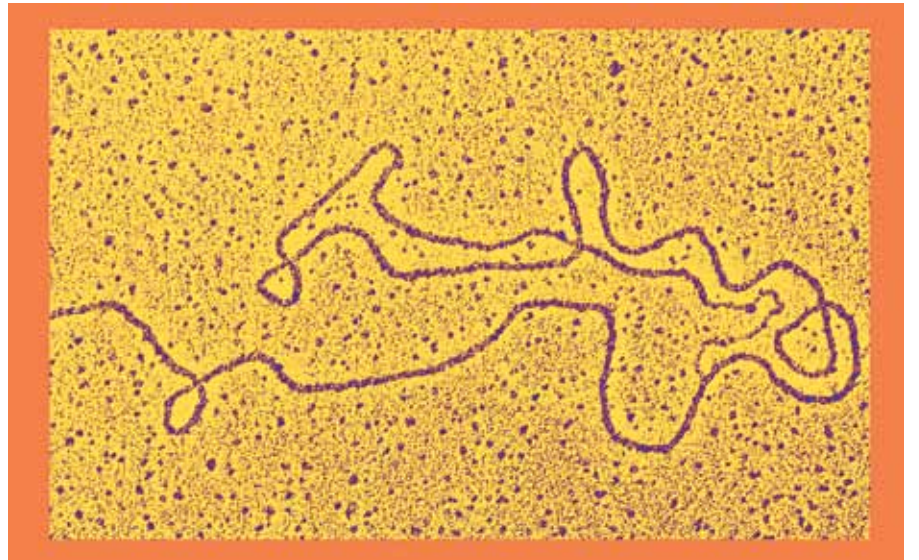
Telomerlerin bu özel yapılanmasının hücre içerisinde hayli önemli işlevleri var. Normal şartlar altında hücre içinde, çeşitli etkiler sonucu (örneğin radyasyon) kırılan ve serbest halde bulunan DNA uçları hasarlı DNA olarak algılanıyor ve tamir edilmeye çalışılıyor. Bazı durumlarda bu kırık uçlar birbiriyle birleşiyor ve hücre bölünmesinde düzensizliğe yol açıyorlar (Müller ve Mc Clintock'un çalışmalarını hatırlayın). Doğası gereği kırılmış DNA'ya benzeyen telomerler, özel yapılanmaları sayesinde kromozomların hasarlı olarak algılanmasına ve tamir sistemlerinin gereksiz yere çalışmasına engel oluyor. Telomerler aynı zamanda kromozomların birbirleriyle uca birleşmesini de engelliyor. Diğer taraftan bu özel yapılar, kromozomların yerleşimini de etkileyerek hücre çekirdeğinin mimarisini belirliyor. Tüm bu işlevlerinin yanı sıra telomerlerin bilim insanlarının en çok ilgisini çeken işlevi tıpkı bir sayaç gibi davranıp hücrenin bölünme kapasitesini belirlemeleri.



## Telomeraz

Kromozomların uç bölgelerine telomerik tekrarları ekleyen telomeraz enzimi ribonükleoprotein yapısında, yani RNA (ribonükleik asit) ve proteinden oluşuyor. Telomeraz enzimi kendi sahip olduğu RNA'yı (hTR) kalıp olarak kullanarak telomerik tekrarları sentezliyor. Enzimin bu işlemi gerçekleştirmesinde diğer bileşeni olan katalitik altbirimi (hTERT) büyük rol oynuyor.

Telomeraz enzimi tüm hücrelerimizde aktif değil. Hücrelerin hızla bölündüğü embriyonik dönemde hayli aktif olarak çalışan bu enzim, gelişimin ilerleyen evrelerinde pek çok dokumuzda baskılanıyor. Telomerazı olmayan hücrelerde telomerler uzatılmadığı için hücreler telomerler boylarının izin verdiği kadar bölünebiliyor. Ancak hücre bölünmesinin devamlılığını sağlamak için üreme hücreleri, kök hücreler, lenfositler ve derimizde bulunan fibroblastlar gibi sınırlı sayıda hücre grubumuzda telomeraz enzimi aktif olarak çalışmaya devam ediyor. Bu nedenle bu tip hücreler sürekli bölünebilme yeteneğine sahipler.





## Telomerler ve hücresel yaşlanma: Uzun yaşamın sırrı çözüldü mü?



Günümüzde yaşlanmaya neden olan moleküler mekanizmalar ile ilgili farklı kuramlar var. En çok kabul gören kuram “moleküler saat/telomer-telomerez” kuramı. Laboratuvar koşullarında, gençlerden alınan hücreler, yaşlılardan alınan hücrelere göre daha fazla bölünebiliyor. Örneğin insan embriyo hücreleri ortalama 60-80 defa bölünebilirken, orta yaşlı insanlardan elde edilen hücreler yaklaşık 10-20 defa bölünebiliyor. Benzer şekilde, uzun ömürlü canlıların hücreleri, daha kısa ömürlü canlılara göre daha fazla bölünebiliyor. Örneğin insanda bu sayı ortalama 50-60 iken farede yalnızca 15 kadar. Belirgin olarak erken yaşlanmanın görüldüğü Werner Sendrom’lu bireylerin hücreleri de normale göre daha az sayıda bölünebiliyor. Tüm bu bulgular, hücrelerimizin bölünme sayısı tarafından belirlenen hücresel yaşlanmanın, organizmanın yaşlanması ile yakından ilişkili olduğunu gösteriyor. O zaman aklımıza şu sorular geliyor:

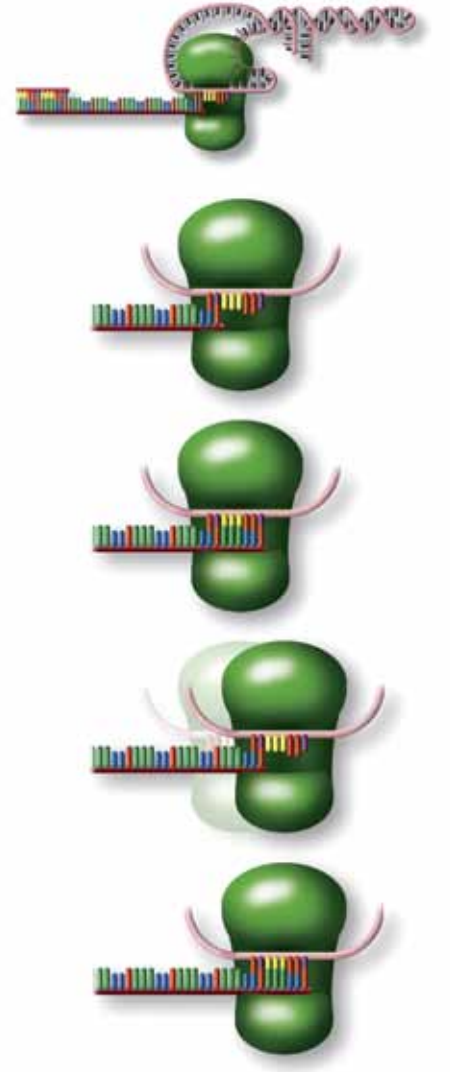
- Telomerlerimizin kısalması nede niyle mi yaşlanıyoruz?
- Telomerleri uzun olan insanlar kısa olanlara göre daha mı uzun yaşıyor?

Farklı yaş gruplarından gönüllülerle yapılan çalışmalar, yaşlıların telomerlerinin genç olanlara göre belirgin biçimde kısa olduğunu gösteriyor. 2010 yılında yayımlanan, 100 yaşının üzerinde bir grup gönüllü, bunların çocukları ve akraba olmayan kontrol grubu ile yapılan çalışmanın sonuçları, telomer boyunun uzun ömür ile ilişkili olduğunu ve bu özelliğin kalıtım yoluyla aktarılabildiğini gösteriyor. Yapılan çalışmalar yaşam yarışına uzun telomerlerle başlayan ve telomerlerini etkin şekilde uzatabilen canlıların daha uzun yaşadığını destekliyor.

Peki hücrelerimiz nasıl yaşlanıyor ve ölüyor? Bu sorunun cevabı iki basamaklı hücresel yaşlanma ve ölümsüzleşme hipotezi ile veriliyor (Şekil 2). Bu hipoteze göre, hücrelerin her bölünmede telomerlerinden bir miktar kaybederek “Hayflick sınırı” kadar bölünmesi, hücre içinde DNA hasar sinyalinin başlatılmasına neden oluyor. Bu sinyalin algılanmasında rol oynayan proteinler (örneğin P53 ve RB gibi tümör baskılayıcılar) hücre bölünmesinin durakladığı hücresel yaşlanmaya neden oluyor (Mortalite evre 1, M1). Eğer söz konusu hasar algılayıcı proteinler iş göremez durumda ise hücreler kısalmış telomerlerine rağmen bölünmelerine devam ederek telomerlerinden bir miktar daha kaybediyor. Bu süreç içinde telomerlerin kromozom koruyucu etkisi ortadan kalkıyor ve uç uca birleşmeler kaçınılmaz hale geliyor. Hücrelerin baş edilemeyecek kadar çok DNA hasarı biriktirmesi, kitlesel hücre ölümlerinin gözlemlendiği “kriz” evresi ile sonuçlanıyor (Mortalite evre 2, M2). Bu aşamada, eğer hücreler telomerlerini tekrar uzatabilecek yeteneği kazanmışsa (bu durum son derece nadir gözlenir, yaklaşık 10 milyon hücrede bir) bölünme devam edebilir. İki engeli de aşabilen bu nadir hücreler artık “ölümsüz” hale geliyor, yani sınırsız sayıda bölünebilme yeteneği kazanıyorlar.

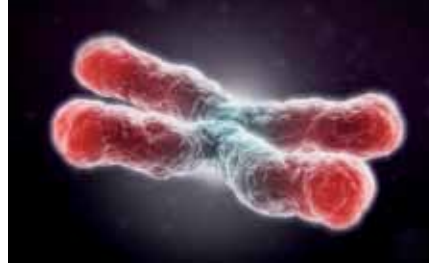
## Telomerler, telomerez ve kanser

Yukarıda da belirttiği gibi, normal insan hücrelerinde telomerez etkinliği gelişim sürecinde çok sıkı bir şekilde kontrol ediliyor. Aslında insan vücut hücrelerinin büyük bir çoğunluğunda telomerez etkinliği yoktur ve bu hücrelerin bölünme yetenekleri sınırlıdır. Bu sınıra ulaşıldığında hücreler çoğalmalarını durdurarak hücresel yaşlanma sürecine girer. Hücresel yaşlanmanın, hücreyi çok sayıda onkojenik mutasyonun (kansere neden olan, DNA dizi değişiklikleri) birikmesine karşı koruduğu ve böylece tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü düşünülüyor.



Normal insan büyümesi ve gelişimi sırasında telomeraz etkinliğinin, bir yandan hücrel çoğalma ihtiyacını karşılayacak diğer yandan da tümör gelişimine engel olacak şekilde sıkı bir biçimde kontrol edilmesi gerekiyor. Bildiğimiz gibi kanser hücreleri sınırsız bölünebilme yeteneğine sahip yani ölümsüz. Bu hücrelerin ölümsüz hale gelebilmek için M1 ve M2 engellerini aşması gerekiyor. Biriktirdikleri mutasyonlar sonucu telomerazını tekrar üretebilir hale gelen hücreler, kanserleşme sürecinde en büyük engeli aşabiliyor. Telomeraz etkinliğinin olup olmadığını laboratuvar ortamında test etmek mümkün. 1994 yılında geliştirilen TRAP (*Telomeric Repeat Amplification Protocol*) yöntemi bu amaçla kullanılıyor. Bugüne kadar yapılan çalışmalar insan kanserlerinin yaklaşık % 90'ında telomeraz etkinliğinin olduğunu gösteriyor. Bazı çalışmalar da, eğer deneysel olarak normal hücrelerde bazı onkogen (kansereleşmeye neden olan genler) ürünleriyle birlikte telomeraz enzimi de etkin hale getirilirse, bu hücrelerin tümör oluşturma yeteneği kazandığını gösteriyor. Tüm bu veriler, kanser hücrelerinin olmazsa olmazı olan sınırsız bölünme özelliği için telomeraz etkinliğinin gerekli olduğunu gösteriyor.

Telomeraz etkinliği olmayan kanser hücreleri (~ % 10) ise farklı mekanizmalar ile (ALT, *Alternative Lengthening of Telomeres*) telomerlerini uzatarak sınırsız bölünebilme yeteneği kazanıyor.

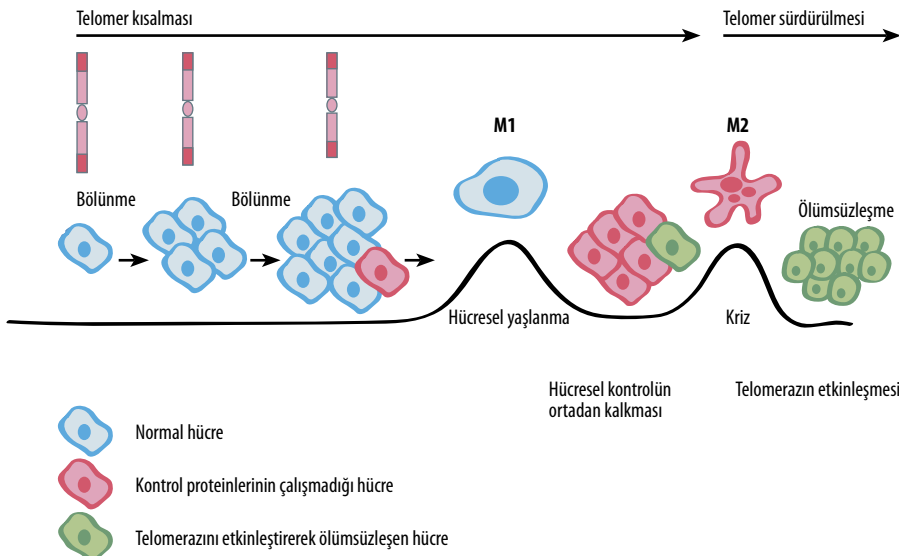


Telomerazın kanserlerin çoğunda bulunması, bu enzimi kanser tedavisinde kullanılacak bir hedef molekül haline getiriyor. Telomerazı engelleyerek kanser hücrelerinin bölünmesini engelleme, telomerazı olan kanser hücrelerini bağışıklık sistemi hücrelerinin hedefi yaparak ortadan kaldırmaya çalışma temellerine dayalı pek çok tedavi yöntemi geliştirilmeye çalışılıyor. Geliştirilen tedavi ajanlarının bir kısmı klinik denemelere girmeyi başarmış durumda. Ancak bu tedavilerin de normal dokular üzerinde (örneğin kemik iliği) olumsuz yan etkileri var ve bu yan etkileri ortadan kaldırmaya yönelik iyileştirme çalışmaları devam ediyor.

## Kronik stres bizi nasıl hasta ediyor? Telomerler başrolde olabilir mi?

Yapılan çalışmalar telomerlerin kısalmasıyla işlevlerini kaybetmesinin belirli hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteriyor. "Telomer hastalıkları" olarak adlandırılan bu hastalıkların başında, telomerazın alt birimlerini kodlayan genlerdeki genetik değişikliklerin rol oynadığı "diskeratozis konjenita" gibi kalıtsal hastalıklar geliyor. Diskeratozis konjenita hastalarında etkin telomeraz hiç oluşmuyor ve bu hastalarda hücre yenilenmesinde görülen aksaklıklar nedeniyle kemik iliği yetmezliği ve erken yaşlanma ortaya çıkıyor. Günümüzde Tip 2 diyabet, Alzheimer, kalp ve damar hastalıkları, hipertansiyon, osteoporoz gibi bir grup hastalık daha telomer hastalığı olarak kabul ediliyor.

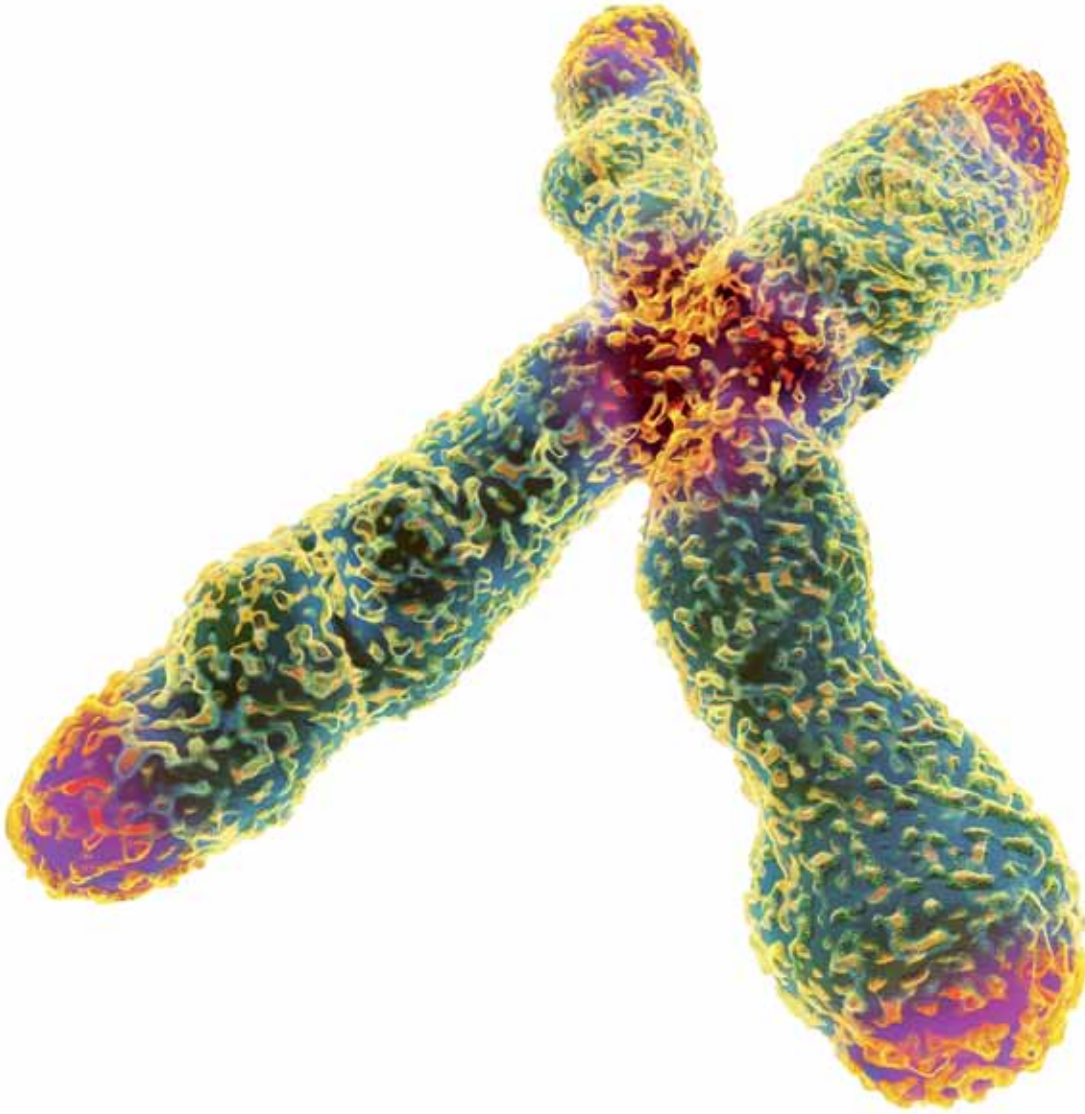
Yapılan son çalışmalar sonucunda, telomer boyu ile kronik psikolojik stres ve yaşa bağlı olarak ortaya çıkan diyabet, hipertansiyon, bunama ve kalp ve damar hastalıkları arasında ilişki olduğu öne sürülüyor. Yaşa bağlı olarak ortaya çıkan hastalıkların, dokuların yenilenmesi ve işlevlerinin devamlılığında rol oynayan kök hücre kaynaklarının azalmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülüyor. Bunun asıl nedeninin ise, yaşlanmayla birlikte kök hücrelerin telomer boylarının kısalmasına bağlı olarak, bu hücrelerin kendilerini yenileyebilme ve belirli hücre tiplerine farklılaşma yeteneklerinin azalmasıyla kaybolması olduğu söyleniyor. Diyabet, hipertansiyon ve kalp hastalarında yapılan çalışmalar bu kişilerdeki telomerlerin, yaş ile eşleştirilmiş sağlıklı bireylerdekinden daha kısa olduğunu gösteriyor. Hatta bilim insanları telomer boyundaki kısalmanın hızına bakarak kişilerin kalp damar hastalıklarından ölme riskini tahmin etmeye çalışıyor. Bu hastalıkların bazen daha genç yaşlarda ortaya çıktığı ve bu durumun yaşam tarzının (örneğin beslenme alışkanlığı) yanı sıra kronik psikolojik stres nedeniyle de ortaya çıktığı biliniyor. E.



İki basamaklı hücrel yaşlanma ve ölümsüzleşme hipotezinin şematik gösterimi



**Güvem Gümüş Akay**  
1998'de Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü tamamladı. 1999-2010 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştı. 2010 yılından bu yana Ankara Üniversitesi Beyin Araştırmaları Merkezi'nde görev yapan Doç. Dr. Gümüş Akay'ın popülasyon genetiği, kanser moleküler biyolojisi ve genetiği, biyobankalama ve nörogenetik alanlarında çalışmaları devam ediyor.



Blackburn başta olmak üzere bir grup bilim insanı stresin, reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olarak telomerlerimizi törpülediğini ve telomerlerin beklenenden çok daha hızlı kısalmasının bizleri hasta ettiğini savunuyor.

Araştırmalar kronik bir hastalık olan ve sürekli bakım gerektiren bir çocuğu olan ve bu nedenle strese maruz kalan annelerin telomer boylarının, sağlıklı çocuğu olan aynı yaştaki annelere göre belirgin olarak kısa olduğunu gösteriyor. Benzer şekilde Alzheimer hastalarına bakan kişilerin de telomer boylarının kısa olduğu gösterilmiş. Hatta literatürde, gebelik döneminde strese maruz kalmış annelerin bebeklerinin telomerlerinin, psikolojik olarak rahat bir gebelik geçirmiş annelerin bebeklerine kıyasla daha kısa olduğu bildiriliyor. Strese maruz kalma süresi uzadıkça telomer boyundaki kısalma daha belirgin hale geliyor. Uzun süreli stresin insanları takvim yaşından 9-17 yıl da-

ha yaşlandırdığı bildiriliyor. Yapılan son çalışmalar insanların hayatta belirli hedefleri olmasının, pozitif düşünmesinin, spor yapmasının ve hatta meditasyon yapmasının stresi azaltarak telomerleri koruduğunu ve yaşa bağlı ortaya çıkan hastalık ve ölüm riskini azalttığını gösteriyor. Ancak bu çalışmaların çoğu kesitsel çalışma niteliğinde. Bu konuda daha kesin konuşabilmek için kişilerin yıllar boyunca takip edildiği uzunlamasına çalışmalar yapılması gerekli.

#### Kaynaklar

Artandi, S. E., Depinho, R. A., "Telomeres and telomerase in cancer". *Carcinogenesis*, Cilt 31, Sayı 1, s. 9-18, 2010.  
Atzmon, G., Cho, M., Cawthon, R. M., Budagov, T., Katz, M., Yang, X., Siegel, G., Bergman, A., Huffman, D. M., Schechter, C. B., Wright, W. E., Shay, J. W., Barzilai, N., Govindaraju, D. R., Suh, Y., "Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Cilt 107, Ek 1, s. 1710-1717, 2010.

Calado, R. T., Young, N. S., "Telomere diseases". *The New England Journal of Medicine*, Cilt 361, Sayı 24, s. 2353-2365, 2009.  
Epel, E., Daubenmier, J., Moskowitz, J. T., Folkman, S., Blackburn, E., "Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres". *Annals of the New York Academy of Sciences*, Cilt 1172, s. 34-53, 2009.  
Harley, C. B., "Telomerase and cancer therapeutics". *Nature Reviews Cancer*, Cilt 8, Sayı 303, s. 167-179, 2008.