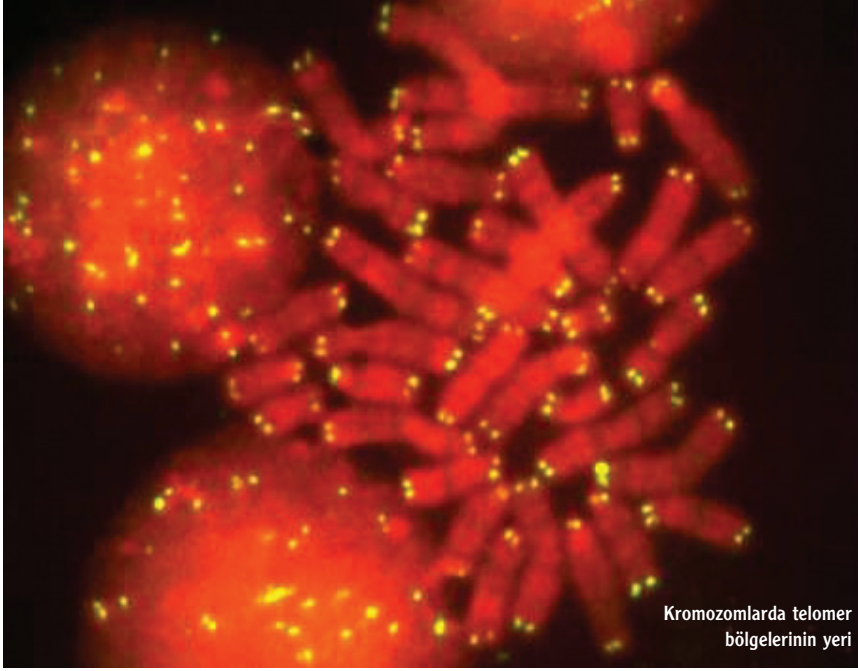


KROMOZOMLARIN UCUNDAKİ YAŞAM



Kromozomlarda telomer bölgelerinin yeri

Hücre içi yapıları gerçek zarla çevrili (ökaryot) olan canlıların kromozomlarının uçlarında, kodlanmayan DNA tekrar dizilerinden oluşan bölgelere telomer adı veriliyor. Telomerdeki DNA tekrar dizileri, diğer DNA dizilerinden yapı ve işlev olarak farklı.

Doğrusal Kromozom Eşlenmesi

Ökaryot canlılardaki DNA sentezi, gerçek zarlarla çevrili organelleri bulunmayan (prokaryot) canlılardan biraz daha farklı gerçekleşiyor. Bu farklardan biri de kromozomların yapısıyla ilgili. Bakteri ve fajların (bakterileri enfekte etme özelliği olan virüslerin) çoğunda bulunan halkasal kromozomların aksine, ökaryotlardaki kromozomlar doğrusal.

DNA'nın kendini eşlemesi (replikasyon) sırasında, kromozomun telomer bölgesinin bir parçası olan doğrusal kromozom uçlarında özel bir sorunla karşılaşılıyor. Kesintisiz zincirdeki sentez normal olarak kromozom ucuna kadar devam ederken, kesintili zincirde yaşanan bu sorunun nedeni, RNA primerinin (sentezin başlangıç bölgesini belirten molekül) uzaklaşması.

Normal olarak, kesintili sentez sırasında oluşan 3'-OH grubuna nükleotit ilavesi yapılıyor ve oluşan boşluklar bu şekilde dolduruluyor. Ancak burası kromozom ucu olduğu için, 3'-OH grubunu sağlayacak kalıp zincir bulunmuyor.

Dolayısıyla, her sentezin sonunda kromozom, teorik olarak, RNA primerinin boyu kadar kısalıyor. Bu önemli sorunu çözmek için, en azından bazı hücreler, evrim sürecinde moleküler bir çözüm geliştirmiş durumdadır: Telomeraz enzimi. Çoğu ökaryot canlı, DNA'nın kendini eşlemesi sırasında yaşanan bu sorunun üstesinden bu enzim sayesinde gelebiliyor.

Telomeraz

Telomeraz, ökaryot canlıların kromozomlarında bulunan telomer bölgelerine, belirli tekrar dizilerinin eklenmesini sağlayan büyük bir enzim kompleksi.

İnsanda telomeraz etkinliğine, ilk kez rahim boynu kanserinde hücre hattı olan HeLa'da rastlandı. Embriyoda, yeni doğanlarda ve yetişkin bireylerin üreme dokularında da telomeraz bulunuyor. Fakat, belirli bir yaşın üzerindeki erkeklerin üreme dokularında yok. Embriyo dönemine ait dokularımızda ve yeni doğan-

ların toplardamar kan hücrelerinde yüksek oranda telomeraz etkinliği görülüyor. Yetişkinlerde, tek çekirdekli toplardamar kan hücrelerindeki telomeraz etkinliği, tümör hücrelerine göre daha düşük. Yaşlı bireylerdeki telomeraz etkinliği de, benzer şekilde, çocuklardakine göre daha düşük. Özellikle 19 yaşından sonra telomeraz etkinliği düşüyor. Yeni doğanların beyaz kan hücrelerindeki telomeraz etkinliğine bağlı olarak bulunan telomerler, yetişkinlerinkine oranla daha uzun. Oysa, telomeraz etkinliği, birçok vücut dokusunda görülüyor. Sıklıkla, kendini eşleme/yenileme kapasitesi yüksek olan dokularda ve çoğu insan kanser türünde görülüyor.

Telomerlerin korunması için, telomeraz etkinliğinin varlığı gerekli. Çünkü DNA polimerazlar, düz DNA uçlarını tam olarak kopyalayamıyorlar. Çoğalma potansiyeli yüksek olan ve kendi kendini yenileyebilen bazı dokular dışında, normal vücut hücrelerinde telomeraz etkinliği genellikle baskılanmış durumda. Bu yüzden, telomer uzunluğunun sabit kalmasıyla ilişkili olarak kanser hücrelerinin ilerlemesinde ya da büyümesinin devam etmesinde, telomeraz etkinliği çok önemli.

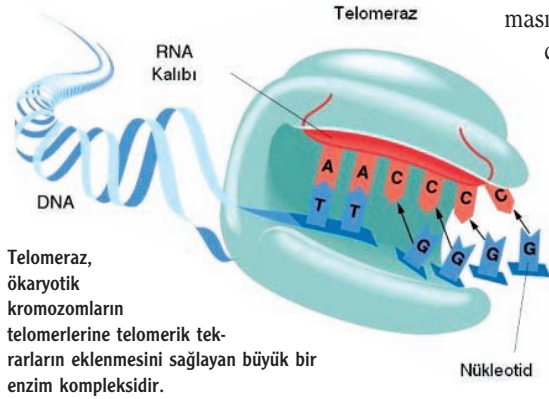
Telomer - Yaşlanma - Kanser İlişkisi

Normal memeli vücut hücreleri, kültür ortamında belli sayıda bölünebiliyor ve ulaşabildikleri en yüksek sayıya "Hayflick Limiti" adı veriliyor. Hücre kopyalanmasına bağlı olan yaşlanma, toplam hücre bölünme sayısına bağlı. Ancak, kronolojik ya da metabolik zamana bağlı değil.

DNA kopyalanması sonucunda, bütün kromozomların uç noktalarında bir eksilme oluyor. Bu nedenle, her hücre belirli sayıda bölünme yapabiliyor ve kritik bir eksilme noktasından sonra da ölüyor.

Telomeraz, üreme hücresi oluşumunun bazı evrelerinde etkin ve telomer uzunluğu, kök hücrelerde kuşaktan kuşağa aktarılıyor. Farklılaşmanın devam ettiği kuşaklar boyunca, vücut dokuları-

nın bir kısmında, telomeraz baskılanıyor. Özellikle de kültürü yapılmış insan fibroblast (bağ dokuda bulunan ve hücre dışı ortamın kararlılığından sorumlu olan hücreler) hücrelerinde. Vücut hücresinin bölünmesi devam ettiği sürece, DNA'nın telomer bölgesinin ucunda kayıplar meydana geliyor. Bir "kontrol noktası" aracılığıyla yönetilen hücre döngüsü, telomer uzunluğundaki azalma kritik noktaya geldiğinde, "Hayflick Limitini" başlatıyor ve hücre bölünmesi duruyor. Ancak, mutasyonlarla ya da virüslerde bulunan ve tümörlerin kötü huyluluk derecesini artıran genlerin (onkogenlerin) ifadesiyle, bu sınır noktası atlatılabilir. Kısacası, bir hücre ilk andan itibaren ölümsüz olabiliyor. Birkaç bölünme sonra, kriz sırasında ya da krizin başlamasına yakın bir aşamada telomerazın etkin hale geçirilmesiyle, ölümsüzlüğe ulaşmak olası.

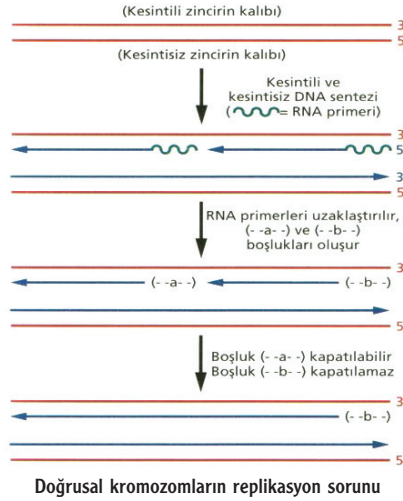


Telomeraz, ökaryotik kromozomların telomerlerine telomerik tekrarların eklenmesini sağlayan büyük bir enzim kompleksidir.

Yapay Telomer Artışı

Kültür ortamında bulunan normal insan hücrelerine klonlanmış telomeraz geni eklendiğinde, telomer boyları binlerce baz çifti kadar uzayabiliyor ve hücreler yaşlılık noktasını aşarak çoğalmaya devam ediyorlar. Bu gözlemler, telomer boyunun "hücre saat" olarak davrandığını doğruluyor. Ayrıca, yaşlanmayla oluşan bazı doku bozukluklarının, telomeraz genlerini harekete geçirmek yoluyla geri döndürülebileceği de ileri sürülüyor.

İnsan primer hücrelerinin kullanıldığı deneylerde, belirli sayıda hücre bölünmesinden sonra yaşlanma başlıyor. Ancak, telomeraz pozitif olan hücrelerde yaşlanma özelliğinin ortadan kalkıyor ve bölünme devam ediyor. Hatta, bazı hücreler, normal yaşlanma noktalarından sonra telomeraz etkinliğiyle 20 kez daha bölündükten sonra bile, normal bir kar-



Doğrusal kromozomların replikasyon sorunu

yotip (kromozom dizilimi) gösteriyorlar ve genç kalmayı başarıyorlar. Retinanın epitel dokusundaki hücreler gibi üç farklı hücre tipinde yapılan denemeler de benzer sonuçlar vermiş durumda. Tüm bu veriler, telomer kısalmasının insan hücrelerinin ömür uzunluğunun kısaltılmasında önemli bir rol oynadığını doğruluyor.

Ancak, bunlar her ne kadar olumlu sonuçlar olarak görülse de hücre ölümsüzlüğün -kanser- olası sonuçlarını gözden geçirmemiz gerekiyor.

Ölümsüzlük Kazanılabilir Mi?

Normal hücreler, belirli ve kendilerine has sayıda hücre bölünmesinden sonra yaşlanırken, kanser hücrelerinde durum böyle değil. Kanser, hücrede birkaç genetik mutasyonun birikimi sonucu ortaya çıktığı düşünülüyor. Bu mutasyonlar, normal hücre büyümesini ve bölünmesini kontrol ederek dengeleyen işlemleri bozuyor. Ayrıca, kanser hücrelerinin normal yaşlanma saatini durdurulacağını düşünmek de mantıksız değil. Her hücre bölünmesinin ardından kanser hücrelerinde telomerler kısalırsa, yaşlılığa yenik düşeceklerdi ve bölünmeleri duracaktı. Bu hücrelerin yaşlanma saatini durmasının ve ölümsüzlük kazanmalarının tek koşulu, telomeraz enzimini sentezlemeleri. Gerçekten de, tümör hücrelerinin %90'ında telomeraz aktivitesi bulunuyor ve telomerleri de son derece dayanıklı.

Tümör hücresinin kontrolsüz üremesiyle telomeraz etkinliği arasında doğru-

sal bir orantı bulunuyor. Bu nedenle, kanserin tanı belirleyicisi olarak telomeraz etkinliğiyle ilgili teknikler geliştirilmekte. Ancak, telomeraz etkinliğindeki artışın kanserleşmenin öncüsü mü yoksa sonucu mu olduğu tartışmalı. Yine de, kanser hücresinin gelişimi için telomeraz etkinliğinin kazanılması, önemli bir basamak olabilir. Ancak, normal hücrelerde telomeraz etkinliğini yükseltmek için yapılan her girişimin, tümör gelişimi riskini arttırabildiğini de unutmamak gerekiyor.

Kansere Çare Mi?

Telomeraz, kansere karşı kullanılan ilaçlar için ideal bir hedef olabilir. Telomeraz etkinliğini engelleyen ilaçlar, telomer boylarını kısaltarak, kanser hücrelerini yaşlandırarak öldürebilir. İnsan normal vücut hücrelerinin çoğunda telomeraz etkinliği bulunmadığı için, böyle bir tedavi kanser hücrelerine özgü olabilir ve şu anda kullanılan kanser ilaçlarına göre toksik (zehirleyici) etkisi de daha düşük olacaktır. Bu teknik, şimdilik, kültürdeki tümör hücrelerinde işe yarıyor. Ancak, hayvan deneylerindeki geçerliliği henüz bilinmiyor. Gözlemlere göre, antitelomeraz (telomeraz etkinliğini önleyici) maddelerin uygulandığı tümör hücreleri, telomer dizilerini kaybediyor ve yaklaşık 25 hücre bölünmesinin ardından ölüyor.

Telomer - kanser ve telomer - yaşlanma ilişkisinin tam olarak açıklığa kavuşabilmesi için çok sayıda yeni araştırmaya gereksinim var. Önemli bir ilerleme elde edilebilmesi için, alınması gereken yol son derece uzun. Bu nedenlerle, konuyla ilgili ilginç ve yararlı yeni bulguların hızla ortaya çıkartılması umutla bekleniyor.

Yeliz Yılmaz Miroğlu
Arş. Gör. Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Fen-Edb. Fakültesi Biyoloji Bölümü

Kaynaklar

- 1- Achi, M.V., Ravindranath, N. and Dym, M., 2000, Telomere length in male germ cells is inversely correlated with telomerase activity, Department of Cell Biology, Georgetown University Medical Center, Washington, Distinct of Colombia, Biol Reprod 63:591-598.
- 2- Atli, K., Bozcuk, N., 2002, Telomer ve Hücresel Yaşlanma, Turkish Journal of Geriatrics, Geriatri 5 (3): 111-114.
- 3- Demirsoy, A., 1998, Yaşlanmanın ve Ölümün Evrimsel Öyküsü, Turkish Journal of Geriatrics, Geriatri 1 (1): 1-12.
- 4- Shay, J.W., Werbin, H., Wright, W.E., 1996, Telomeres and telomerase in human leukemias, Leukemia, 10(8), 1255-61.
- 5- Linger, J., Cech, T.R., 1998, Telomerase and Chromosome End Maintenance, Current Opinion in Genetics & Development, 8: 226-232.
- 6- Wu, A., Ichihashi, M., Ueda, M., 1999, Correlation of the Expression of Human Telomerase Subunits with Telomerase Activity in Normal Skin and Skin Tumors, CANCER, Volume 86, Number 10, 2038- 2044.