

ANORMAL ÇOĞALAN HÜCRELERDEKİ KROMOZOMLAR *

Prof. Dr. Atıf ŞENGÜN
(Genel Zooloji Kürsüsü)

Çok hücreli hayvanların gelişmeleri esnasında bir yumurta hücresinin birbiri ardı sıra bölünmesi ile çok sayıda hücreler hasıl olurlar. Bu hücreler başlangıçta birbirlerine çok benzerler. Ancak gelişme ilerledikçe aralarında farklar teşekkül eder. Bu olaya farklılaşma adı verilir. Farklılaşma olayı sonunda hayvanlar için tipik ve birbirinden farklı hücre gurupları hasıl olurlar. Meselâ epitel hücreleri (derimizi teşkil eden hücreler), beyin hücreleri, kan hücreleri v.s. gibi. Genel olarak bu hücre guruplarına dokular adı verilir. Her dokudaki hücre sayısı bazı hayvanlarda, meselâ barsak solucanlarından *Ascaris*'lerde sabittir. Diğerlerinde bazı dokularda sabit bazı dokularda ise değildir. Mamafih hücre sayısı sabit olmayan dokularda da hücrelerin ilâ nihayet çoğaldığı düşünülemez, böyle olsaydı bazı organların meselâ : böbreklerin, karaciğerin devamlı olarak büyümesi icabederdi. Hâlbuki her çokhücreli canlıyı teşkil eden organlar belli bir büyüklüğe ulaştıktan sonra büyümeleri durur. Buna göre hücre sayısı sabit olmayan bu organlarda belli bir büyüklüğe ulaştıktan sonra hücrelerin daha fazla çoğalmasını kontrol eden bir mekanizma vardır. Bazı hayvanlarda böbreklerden birini çıkardıktan sonra ötekinin büyüdüğü veya karaciğerin parçalarından biri çıkarıldığı vakit diğerlerinin büyüdüğü görülür. Bu olay bize noksan olan kısmın vazifesini yapmak üzere diğer bir kısımda hücre fazlalaşması vukua geldiğini gösterir. Fakat bu fazlalaşma da süresiz değildir. Organ belli bir büyüklüğe ulaştıktan sonra artık büyümmez. Bu müşahadeler organ sayısının olduğu gibi organı teşkil eden hücrelerin de organizma tarafından kontrol edildiğinin bir delilidir.

Farklılaşmış hücre tiplerinin herbirinin ömrü farklıdır. Meselâ beyin hücreleri bir insanın ömrü boyunca yaşarlar. Kan hücreleri ise hemen hemen her gün teşekkül eder ölür ve yeniden hasıl olurlar. Ölenlerin yerine yeni hücreler geçerler. Bunlar genel olarak başka hücrelerin

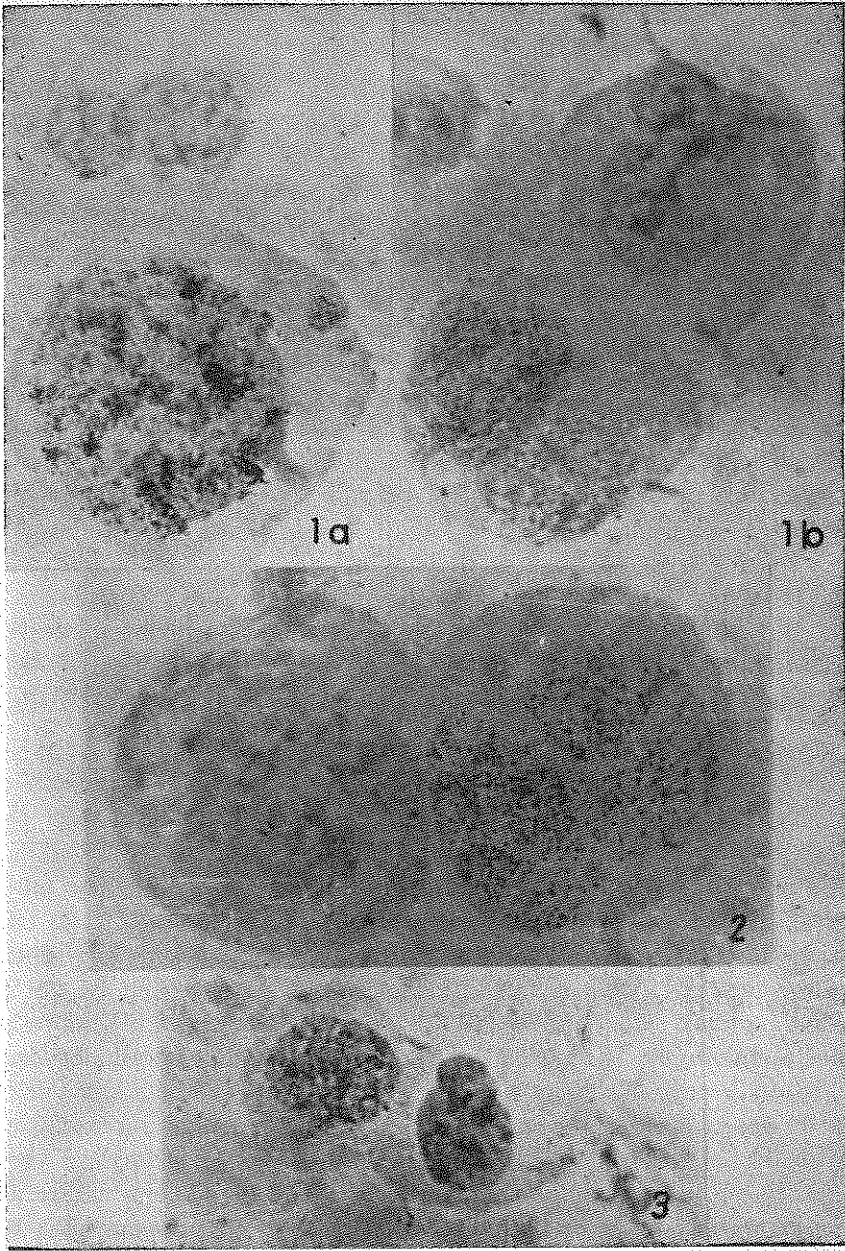
* Türkiye bilimsel ve teknik araştırma kurumunun 1966 yılında üstün kabiliyetli lise öğrencileri için tertiplediği konferanslar serisinde anlatılmıştır.

çoğalmasıyla hasıl olurlar. Umumiyetle kaybolan hücre veya hücre gruplarının yerine yenilerinin geçmesine regenerasyon adı verilir. Regenerasyon olayı da farklı dokularda farklar gösterir. Bazılarında, bilhassa hücre sayısı sabit olanlarda regenerasyon hiç yoktur. Diğerlerinde ise regenerasyon daima vukua gelen bir olaydır. Regenerasyon derecesi çeşitli dokularda bu iki ekstrem tipin arasında değişiklik gösterir. Hücre sayısında olduğu gibi regenerasyon olayında da hücrelerin çoğalmalarını kontrol eden ve henüz bilinmeyen veya çok az bilinen iç ve dış faktörler vardır. Genel olarak gelişme halinde bir organizmada ve teşekkül etmiş organizmalarda regenerasyon esnasında hücre çoğalmasını kontrol eden, büyük bir ihtimal ile kimyasal olan faktörler sayesinde her canlıın ve kendisini teşkil eden parçaların büyüklüğü az çok sabit kalır. Fakat bazı hâllerde bir hücre henüz bilmediğimiz bir şekilde bu kontrolden dışarı çıkar ve sürekli olarak çoğalmağa başlar. İşte bu çoğalmaya genel bir terimle anormal hücre çoğalması adı verilir. Bir hücrenin kontrol edilmez bir tarzda çoğalmasına sebep olan bazı faktörleri bilmekteyizdir :

- 1 — Bazı kimyasal maddeler
- 2 — Hormonlar
- 3 — İrradiasyon (şualandırma)
- 4 — Bazı organizmalar (bilhassa mikro organizmalar)
- 5 — Kalıtım
- 6 — Sebebi meçhul tümörler

Bu çeşit faktörlerin nasıl tesir ettiğini bilmiyor isek te bu faktörler ile hayvanlarda hemen daima anormal hücre bölünmelerini başlatmak mümkün olur.

Her ne şekilde olursa olsun bir kere başlayan anormal hücre bölünmeleri sürekli olarak hücrelerin artması yüzünden organizmanın şurasında burasında içinde buldukları doku ile ilintisi olmayan hücre toplulukları hasıl ederler. Bunlara tümör adı verilir. Halk arasında umumiyetle kanser diye adlandırılan teşekküller bu olayın çeşitli tipleridirler. Böyle anormal çoğalmaya başlamış hücreler menşelerine, buldukları yere, gösterdikleri genel karaktere göre çeşitli isimler alırlar. Konumuz bunların isimlerini veya ne şekilde meydana geldiklerini anlatmak değil de böyle anormal çoğalma yapan hücrelerde kromozomların gösterdikleri özelliklerdirler. Bununla beraber kromozomlara geçmeden önce böyle anormal çoğalma yapan hücrelerde göze çarpan değişiklikleri kısaca anlatalım : Bu hücrelerin en belli başlı karakterleri her bakımdan intizamsız oluşlarıdır. Aralarında çok büyük ve çok küçük olanları bulunduğu gibi bir veya çok nukleuslu olanları da vardır. Çok nukleuslular arasında da nukleuslardan bazılarının küçük, bazılarının çok büyük olduğunu



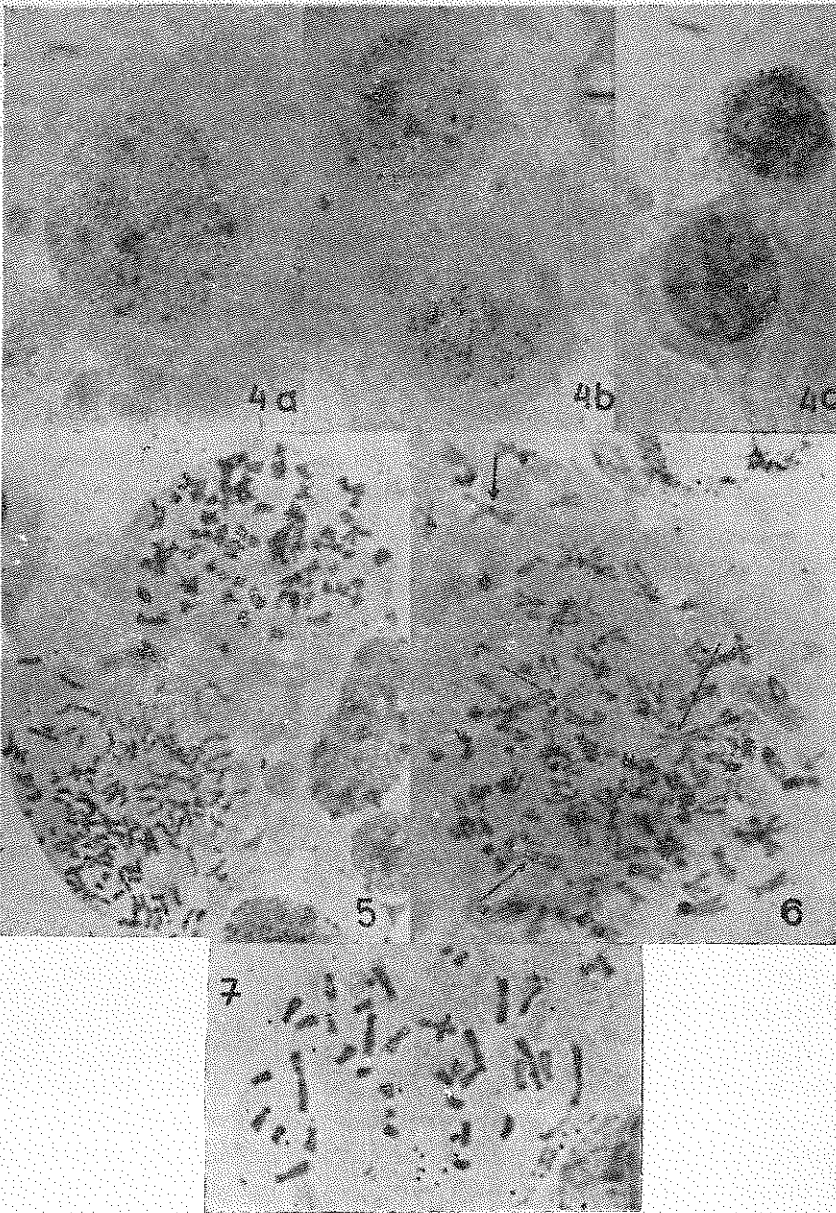
Şekil 1 — Farklı büyüklükte hücreler ve bunların nükleusları.

Şekil 2 — Aynı sitoplazma içinde biri çok küçük ve ikisi çok büyük iki nükleus. Üçüncü büyük nükleusu saran sitoplazma henüz ayrılmamış. İki büyük nükleusun DNA sentezi bakımından aynı fazda oluşuna dikkat.

Şekil 3 — Aynı sitoplazma içinde hemen hemen aynı büyüklükte iki nükleus. Biri tomurcuklu, nükleuslardan birinde DNA sentezi yapılmakta, yani S fazında, diğeri ise henüz metabolik fazda, yani G₁ fazında.

görmek her zaman mümkündür. (Şekil 1 a - b, 2). Nukleusların tomurcuklanmaları suretiyle muhtelif büyüklükte nukleuslar hasıl olurlar. Tomurcuklanma suretiyle nukleuslar parçalandığı gibi çok küçük bir nukleus parçasını ihtiva eden küçük sitoplazma kitleleri de büyük bir ana hücreden amitosis yoluyla koparak ayrılırlar. (Şekil 3). Böyle hücreleri muhtelif boyalarla boyayacak olursak sitoplazmalarının ve nukleuslarının çok değişik reaksiyon verdiği görülür. Bazı hücrelerde nukleuslar hemen hemen boş gibi olduğu veya homogen boyanmış gözüktüğü hâlde, diğerlerinde koyu boyanan granüllere tesadüf edilir. Bu da bize kromatin materyelinin kimyasal yapılış bakımından değişik olduğunu gösterir. Böyle hücreleri belli maddelerin sentezi bakımından özel metodlarla tetkik edecek olursak bunların keza değişik sonuçlar verdiklerini görürüz, bilhassa aynı sitoplazma içinde bulunan nukleuslar bazen benzer, bazen değişik davranırlar. Meselâ şekil 2 de aynı hücre içindeki iki nukleus aynı tarzda deoksiribonukleik asidi (D.N.A.) yapmakta, Şekil 3 de ve 1 de ise nukleuslardan biri DNA sentezi yaparken diğeri yapmamaktadır. Bazı nukleuslarda DNA sentezi koyu boyanmış kromatin materyeli üzerinde olmakta, diğer bazılarında ise kromatin materyelinin görülmediği yerlerde de DNA sentezine rastlanmaktadır (Şekil 4 a - c).

Büyüklik şekil ve görünüş bakımından gerek stoplasmaları ve gerekse nukleusları çok farklı olan bu hücrelerin bölünmelerinde, yukarıda da işaret edildiği gibi kromozomlar tipik mitosis fazlarından geçmeden bölünürler. Böyle hâllerde iki yavru nukleus veya hücre içine geçen kromatin materyelinin, yani kalıtsal maddenin eşit olduğundan şüphe edilebilir ve nitekim birçok hâllerde eşit olmadığı da görülmüştür. Bazı hücreler bölünürlerken kromozomlar profaz, metafaz, anafaz ve telofaz safhalarını geçirirler, yani görünür hâle geçerler. İşte onları en iyi göründükleri metafaz safhasında tetkik ederek gösterdikleri özellikleri tesbit etmek mümkün olur. Kromozomların ferdi bakımından gösterdikleri özellikleri tetkik etmeden hücre bölünmesinde görülen anormallikler yüzünden iki yavru hücrenin kromozom sayısında husule gelen anormalliklerden de kısaca bahsedelim. Bir hücre içinde birden fazla nukleus varsa bunlar bazen birlikte, bölünmeye başlarlar (Şekil 5), nukleus zarları aynı zamanda erir, kromozomlar birbirine karışırlar. Bu karışma olayı bazen tam normal olur, yani her iki nukleusun yavru kromozomları eşit sayıda kutuplara giderler. Bunun neticesinde tetraploid nukleuslar teşekkül ederler. Fakat çok defa bir nukleusun ancak birkaç kromozomu diğerinin kromozomlarına karışır, bu yüzden kromozom sayıları değişik; bazılarında diploidten az, bazılarında diploidten çok kromozom sayısı



- Şekil 4 a - c — DNA sentezi koyu boyanmış kromatin materyelinde olabildiği gibi boyanmamış, yani görünmeyen kromozomlarda da olabilmektedir. Hangisinde önce başladığı tesbit edilemiyor.
- Şekil 5 — Çok nukleuslu büyük bir hücre içindeki nukleuslardan yalnız ikisi bölünme halinde. Bu iki nukleusun kromozomları arasındaki kalınlık farkına dikkat.
- Şekil 6 — Aynı nukleusta 4 tane X kromozomu mevcut : bunlardan 3 tanesinin sentromeri damgalı birisi tamamen damgasız.
- Şekil 7 — Kromozom sayıları azalmış olan bir nukleus, X kromozomu mevcut değil.

nukleuslar hasıl olurlar. Bazı hâllerde kromozom sayısı haploidten de az olan nukleuslar ekseriya bu şekilde teşekkül ederler.

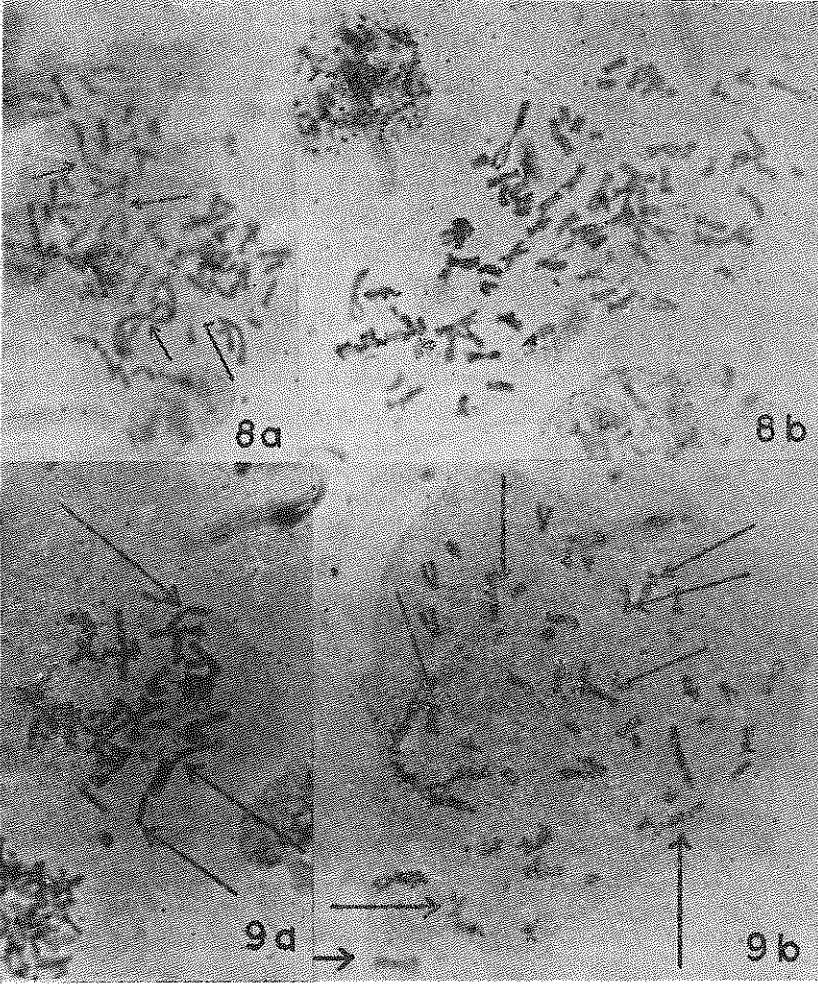
Böyle anormal çoğalan hücrelerin metafaz kromozomları tetkik edildiği vakit bazen aynı kromozomlardan iki tane yerine üç tane veya çok daha fazla, meselâ 4 tane görülebilir (Şekil 6). Yine bazı hallerde bir çift kromozomun yokolduğu (Şekil 7) onun yerinde bazılarının fazlaştığı tesbit edilir. Kanaatimizce kromozom sayılarında görülen bu değişiklikler :

- a — Tomurcuklanma ile bir kısım kromatin materyelinin atılması,
- b — Bir hücre içinde bulunan irili ufaklı nukleusların değişik şekillerde birbirleriyle kaynaşması.
- c — Aynı hücrede bulunan iki nukleusun aynı zamanda bölünmeye başlaması ile yukarıda anlatılan şekilde bazı kromozomların nukleusların birinden diğerine kayması ile,
- d — Metafaz ve bilhassa anafaz hareketinde yavru kromozomların nukleusların birinden ayrılmamaları ile husule gelmektedirler.

Bunlardan başka kromozomlarda ferdi birtakım değişikliklere de rastlanır. Meselâ aynı kromozomun bir kolu normale nazaran daha fazla uzar veya daha fazla kısadır. Bazı hâllerde kromozomun belli bir bölgesi diğer taraflara nazaran daha ince veya daha kalın olabilir veya bu bölgelerin belli boyalarla boyanma kabiliyeti değişir (Şekil 8 a - b).

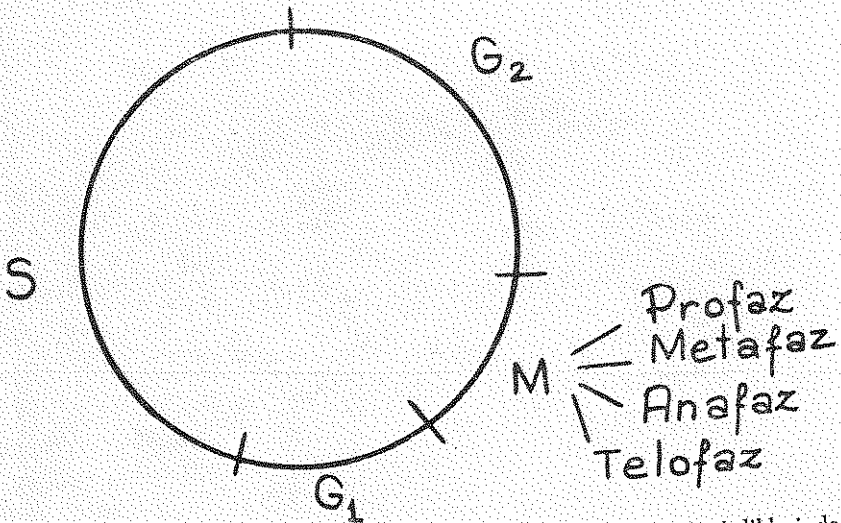
Bir kromozomun en önemli karakteri kendisi gibi başka bir kromozom hasıl edebilmesidir. Bu da bir kromozomun kendi kimyasal yapısında yapılmış bir eşine, yani kendisinininkine benzer sırada sıralanmış molekülleri ihtiva eden bir DNA molekülünü meydana getirişidir.

Thymidin adı verilen bir maddenin daima DNA sentezine girdiği tesbit edilmiştir. Böyle bir maddenin bir hidrojen atomu izotoplu olur ise, yani bu atom küçük enerji partikülleri neşrediyorsa thymidin maddesinin bulunduğu yeri Otoradiografi adı verilen özel bir metodla tesbit etmek mümkün olur. Çünkü hidrojen atomunun neşrettiği Beta radyasyonu adı verilen bu ışınlar sayesinde fotoğraf plâğında bir iz, nokta hasıl edilir. Bu sayede timidine'nin bulunduğu yer nokta ile damgalanmış olur. Teferruatı Biologi dergisi Cilt 11, Sayı 2, Sene 1961'de yayınlanan bu metod sayesinde kromozomların çoğalma periodlarında gösterdikleri özellikler tesbit edilmiştir. Aynı metod ile anormal çoğalan hücrelerin kromozomları tetkik edilirse bu kromozomların çoğalma bakımından da bir intizamsızlık içinde buldukları görünür (Şekil 9 a - b). Bir kromozomun çoğalmasının esasını teşkil eden DNA sentezi aşağıdaki



- Şekil 8 a — bazı kromozomların uçları birbirine yapışmış ve ondan dolayı çok uzun kromozomlar hasil olmuş. Bu kromozomlar üzerinde sentromerlerden başka yerlerde de az boyanmış kısımlar görülmekte.
- Şekil 8 b — X-kromozomunun bir kolu kopuk (yapışık), diğer kromozomlarda az veya çok boyanmış bölgeler görülmekte.
- Şekil 9 — (a) — X kromozomunun sentromeri ve birinci kolu damgalı, hemen hemen X uzunluğunda olan fakat bir kolu diğer kola nazaran daha kısa olan I. kromozomunun uzun kolu damgalı, V. kromozom damgasız.
 (b) — 9 a preparatında görülen I. kromozomunun uzun kolunda homologlardan biri damgalı, aynı preparatta 3 tane V. kromozom mevcut : bunların ikisinde bir kol damgalı, V. kromozomlardan üçüncüsü damgasız. X kromozomunun sentromeri ve bir kolda homologlardan biri damgalı.

şekilde gösterilmiştir (Şekil 10). Hücre normal faaliyetlerini yaparken onda DNA sentezi normâl olarak vukua gelmez (bu devre aşağıdaki şekilde G_1 ile işaretlenmiştir). Bu safhaya metabolik safha, eski eserlerde dinlenme safhası adı verilir. Hücre bölünmeğe hazırlık yapacağı vakit kromozomlar görünmedikleri hâlde bunlarda bir çoğalma vukua gelir, yani DNA miktarı bir misli artar (bu safha aşağıdaki şekilde S ile işaretlenmiştir). Bundan sonraki devrede bir müddet yine kromozomlar görünmezler (bu safha aşağıdaki şekilde G_2 ile işaretlenmiştir). Bundan sonra ders kitaplarında etraflı olarak anlatılan tipik mitosis fazı gelir (bu safha M ile işaretlenmiştir). Mitosis olayında bilindiği gibi profaz, metafaz, anafaz ve telofaz safhaları ayırt edilirler.



Şekil 10 — Hücre bölünmesinde DNA sentezi ve kromozomların geçirdikleri değişiklikleri gösterir şema. (G_1) DNA sentezinin başlamadığı faz, (S) DNA sentezinin devam ettiği faz, (G_2) DNA sentezinin yapılmadığı fakat kromozomların henüz görünür hâle geçmediği faz, (M) Mitosis safhaları : Profaz, Metafaz, Anafaz ve Telofaz.

Şimdiye kadar yapılan araştırmalara göre hücrelerin içinde bulunduğu fizyolojik durum bu safhaların her birinin uzunluğunu tayin eder. Meselâ embryonal hücrelerde ve anormâl çoğalan hücrelerde G_1 çok kısadır. Farklılaşmış hücrelerde ise bu devre oldukça uzundur. Düşüncemize göre anormâl hücre çoğalmasına sebep olan faktörler bu devrede hücre üzerine tesir ederler ve hücreyi çoğalmaya sevkederler. Doku kültüründe sun'î olarak anormâl çoğalmaya sevkedilmiş olan hücrelerde bu

hücrelerin yüzeylerinin birbirini tanıma kabiliyetini kaybettiklerini ve muntazam fasılalarla sık sık çoğaldıklarını, başlangıçta kromozom sayılarının mitosiste olduğu gibi tipik diploid sayıyı muhafaza ettiğini görmekteyiz. Kromozom sayısının yeni anormâl hâle geçmiş hücrelerde diploid sayıyı muhafaza edişi, kromozom sayısında husule gelen anormâlliklerin ve kromozom şeklinde görülen değişikliklerin anormâl çoğalmaya sebep olmadıkları, anormâl çoğalmanın ilerlemiş fazlarda kromozomlarda görülen gerek sayı ve gerekse morfoloji bakımından değişikliklere sebep olduğu sonucuna bizi ulaştırır. Bu tarzda bir düşünce takip edilecek olur ise kromozomların, bilhassa ilerlemiş vakalardaki hücrelerin kromozomlarının incelenmesinin önemli bir sonuç vermeyeceği kanaati uyanır. Yine yukarıdaki düşüncelerin ışığında anormâl hücre bölünmelerinin esas noktasını sitoplazma nükleus münasebetinde kromatin materyelinin hangi şartlar altında dublikasyona başladığı konusu teşkil eder.