

2 KALITIMIN KROMOZOMAL TEMELİ, HÜCRE BÖLÜNMESİ

Yirminci yüzyılın hemen başından itibaren Mendel kurallarının geniş bir ökaryotik organizma grubuna uygulanabilirliği ortaya çıktıktan sonra Mendel faktörlerinin ne olduğunun ortaya çıkarılması çalışmaları hızlandı. Bu gün biz bu faktörlerin genler olduğunu ve genlerin kromozomlar üzerinde bulunduğunu biliyoruz.

Bu bölümde hücre bölünmesi sırasında kromozomların dolayısıyla genetik bilginin hücreden hücreye (mitoz) ve nesilden nesle (mayoz) nasıl aktarıldığı incelenecektir.

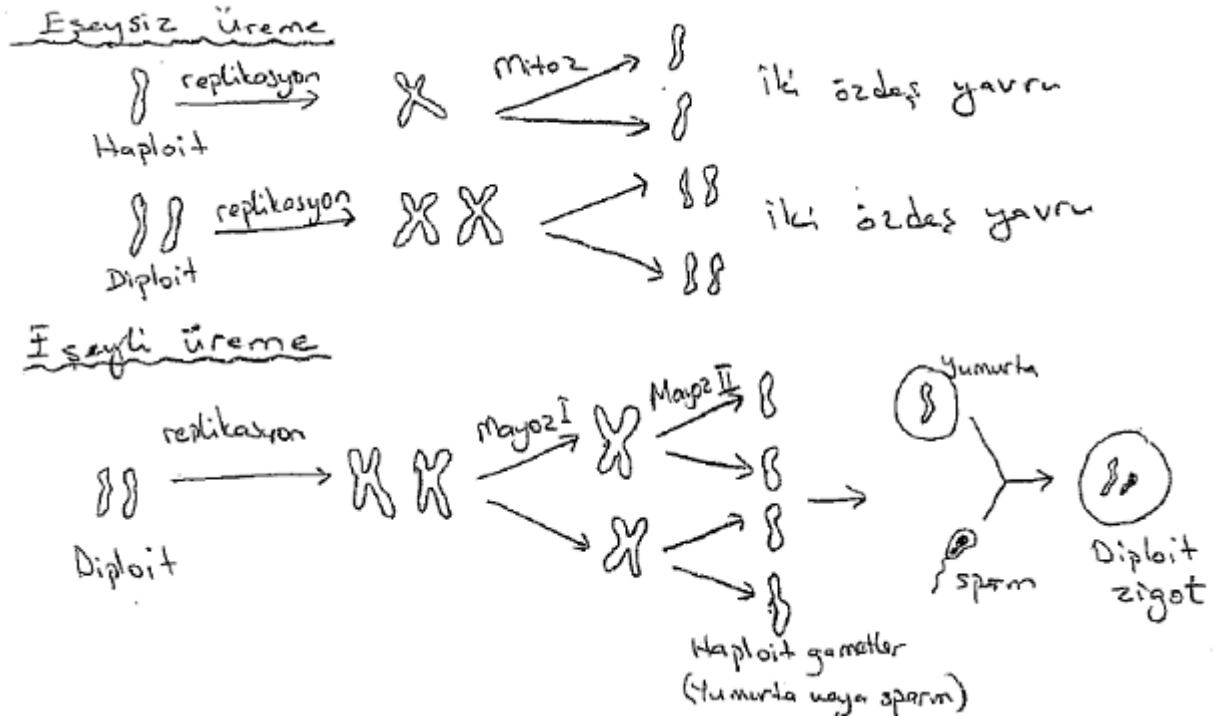
2.1 Mitoz ve Mayoz

Kromozom teorisi kromozomların davranışlarını inceleyen hücre bilimcilerle, genlerin davranışlarını inceleyen genetikçilerin çabalarıyla ortaya atılmıştır. Hücre bilimciler kromozomların hücre bölünmesi sırasında nasıl davrandıklarını inceler. Ökaryotlarda genetik madde (DNA) kromozomlara dağılmış durumdadır ve her tür için karakteristik bir kromozom sayısı vardır. Çoğu ökaryot bir kromozomun iki kopyasını taşır. Dolayısıyla diploittirler (2N) yani birbirinin aynısı iki kromozom takımı taşırlar. Diploit organizmalar iki farklı eşeyden gelen gametlerin birleşmesiyle oluşur. Gametler sadece bir kromozom takımı içerirler ve haploittirler (N). İnsan 46 kromozoma, yani 23 çift kromozoma sahiptir (2N). *Drosophila* diploit bir hayvan olup 8 kromozoma yani dört çift kromozoma sahiptir. Mantarlar grubundan *Neurospora crassa* haploittir ve 7 kromozoma sahiptir. Diploitlerde bir kromozom çiftinin her iki üyesine **homolog kromozomlar** denir. Bir çiftteki her bir üye **homolog** olarak adlandırılır. Homolog kromozomlar genellikle gen dizilişi bakımından hemen hemen birbirinin aynısıdır; her biri bir ebeveynden gelir. Homolog kromozomlar üzerinde belli genlerin farklı allelleri bulunabilir.

Hayvanlarda ve bazı bitkilerde aynı türün erkek ve dişilerinin kromozom takımları arasında farklar olabilmektedir. Bu fark, organizmanın eşeyini belirleyen ve **eşey kromozomları** olarak adlandırılan kromozomlardan kaynaklanmaktadır. Bir eşey, eşey kromozomlarının eşleşmiş bir çiftini taşıırken diğer eşey bu kromozomlardan sadece birini taşır. Örnek, insanlarda bayanlar iki adet X kromozomuna (XX) sahipken erkekler bir X ve bir de Y kromozomuna (XY) sahiptir. Eşey kromozomu dışındaki kromozomlar **otozom** olarak adlandırılır.

Ökaryotlar eşeyli veya eşeysiz üreyebilirler. Eşeysiz üremede yeni bir birey herhangi bir eşeyssel süreç olmaksızın tek bir hücreden veya bir grup hücreden gelişir (vejetatif üreme). Eşeyli üreme iki haploit gametin tek bir diploit zigot oluşturmak üzere birleşmesidir. Eşeyli üreme diploit ve haploit safhaların alması (alternasyonu) şeklinde gerçekleşir. Eşeyli üremenin anahtar etkisi genetik rekombinasyonun gerçekleştiriliyor olmasıdır. Yavrularda ebeveynlerden farklı gen kombinasyonları oluşur. Bazı bitkiler ve hermofrodit hayvanlar bir yana bırakılırsa iki gamet (♀ ve ♂) farklı bireylerden gelir, bu bireylerde gametler veya sporlar oluşurken genetik rekombinasyon meydana gelir. Gametler haploit sayıda kromozom içerdiklerinden zigotlarda (yeni nesillerde) diploit kromozom sayısı nesiller boyu sabit tutulur.

Eşeyli üreyen organizmalar iki tip hücre taşırlar: somatik hücreler (vücut hücreleri) ve germ (eşey) hücreleri. Vücut hücreleri haploit veya diploit olabilirler; basit yapılı ökar-yotların vücut hücreleri sıklıkla haploit iken yüksek organizmalarınki diploittir. Bütün so-matik hücreler mitoz bölünme ile çoğalırlar (Şekil 2.1). Mayoz bölünme eşey hücrelerinde meydana gelir ve sonuçta oluşan hücreler daima haploittir. Bu hücreler gametler veya sporlar olabilir.

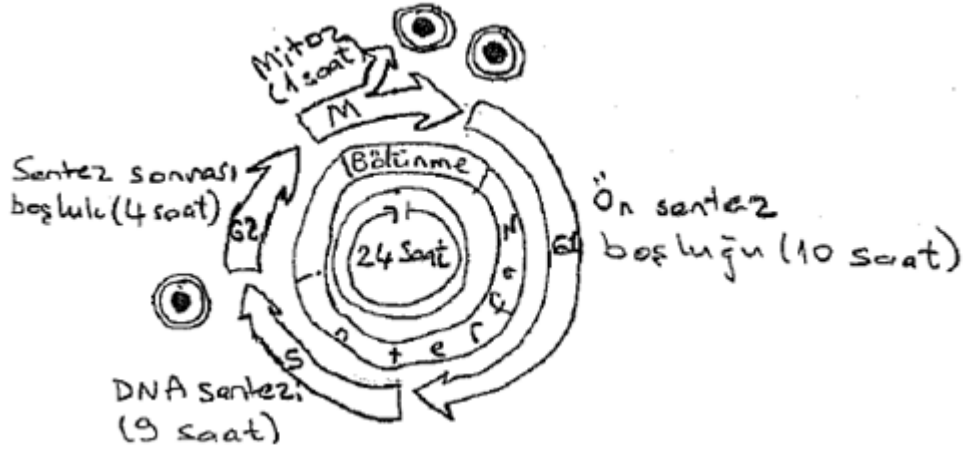


Şekil 2.1: Eşeyli ve eşeyli üreyen organizmalarda kromozom içeriğindeki farklılıklar.

2.2 Mitoz

Tek hücreli ve çok hücreli ökaryotlarda hücresel çoğalma, mitozu (çekirdek bölünmesi veya karyokinez) ve genellikle hücre bölünmesini (sitokinez) içine alan devirsel bir gelişme döngüsüdür. Bu gelişme döngüsü yani mitoz (karyokinez) ve hücre bölünmesi (sitokinez) **hücre döngüsü** olarak adlandırılır (Şekil 2.2).

Hücre döngüsü iki fazdan oluşur: bölünme veya mitotik faz(M) ve bölünme fazları arasındaki interfaz. İnterfaz üç evreden oluşur: G₁ (boşluk 1), S (sentez) ve G₂. G₁ (ön sentez) evresinde hücre DNA ve kromozom replikasyonu için hazırlık yapar. S evresinde ise replikasyon gerçekleşir. G₂ (sentez sonrası evresi) sırasında hücre bölünme yani mitoz (M) fazına hazırlanır. Yani kromozomların replikasyonu interfazda gerçekleşir, sonra mitoz başlar. Döngünün çoğu G₁ evresinde geçer. S, G₂ ve M evreleri daha kısadır. G₁ süresi hücre tipine göre değişebilir, diğer evreler sabittir. Sözgelimi kanser hücreleri G₁ evresinde dakikalarla ölçülecek kadar kısa kalırken farklılaşmış ergin hücreler (sinir hücreleri gibi) G₁ evresinde yıllarca kalabilir.



Şekil 2.2: Ökaryotik hücre döngüsü. Döngü süresi 24 saat olarak alınmıştır.

İnterfazda kromozomlar açılmış halde olduklarından ışık mikroskopunda görülür değildir. Her kromozomun DNA'sı sentromer bölgeleriyle beraber replike olur. Replikasyon sonucu DNA iki katına çıkar yani duplike olur. Kromozom duplikasyonu sonucunda her DNA molekülünün iki tam kopyası oluşur. Bu DNA molekülleri **kardeş kromatitler** olarak adlandırılır. Kardeş kromatitler sentromer bölgelerinden hala birbirine bitişiktir (sentromer bölgeleri de duplike olmuştur). Bir **kromatit**, replike olmuş kromozomun görülebilir iki alt biriminden biri olup mitozun erken profaz ve metafaz evreleri sırasında, mayoz da ise profaz I ve metafaz II arasında gözlemlenebilir. Mitotik anafazdan sonra sentromerlerinden ayrılan kardeş kromatitlerden her biri bir **yavru kromozom** olarak adlandırılır.

Mitoz haploit ve diploit hücrelerde meydana gelir; süreklilik gösteren bir süreçtir ancak kolay anlaşılabilir hale getirmek için evrelere ayrılır (Şekil 2.3).

Profaz: Kromozomlar evrenin sonuna doğru kardeş kromatitler şekline görülmeye başlar. Sentez safhasından önce duplike olmuş iki çift halindeki sentrioller (hayvan hücrelerinde aster şeklinde) çekirdek yakınından zıt kutuplara doğru hareket ederler, iğ iplikçikleri oluşur. Profazın sonuna doğru çekirdek zarı ve çekirdekçik yok olur, iğ iplikçikleri çekirdek bölgesine doğru uzanır. Kromozomların sentromer bölgelerinin her iki yüzünde **kinetokor** denilen yapılar oluşur. Kinetokorlardan kinetokor iplikçikleri uzanır.

Metafaz: Çekirdek zarının tamamen yok olmasıyla evre başlar. Kromozomlar kutuplarda yer alan asterlerden eşit uzaklıkta hücrenin orta noktasındaki bölgeye toplanmaya başlar. İğ iplikçiklerine 90° açı yapacak şekilde metafaz düzlemi denilen orta bölgede toplanırlar. 90°'lik açı pozisyonu kinetokorlar sayesinde gerçekleştirilir.

Anafaz: Anafaz kardeş kromatitlerin sentromer bölgelerinden ayrılarak yavru kromozomların oluşmasıyla başlar. Her bir kromozom üzerindeki kinetokor çiftleri bir birinden ayrıldığında kardeş kromatit çifti ayrılmaya başlar. İğ iplikçiklerinin kasılmasıyla yavru kromozomlar kutuplara doğru çekilir. Bu aşamada kromozomlar tipik şekillerini gösterirler (metasentrik, submetasentrik, akrosentrik, telosentrik). Evrenin sonuna doğru genellikle sitokinez başlar.

Telofaz: Yavru kromozomların kutuplara göçü tamamlanır. Her iki kutupta birer yavru kromozom takımı toplanmıştır. Kromozomlar uzamaya ve interfaz görünümüne

dönmeye başlar. Çekirdek zarı oluşur, iç iplikçikleri yok olur, çekirdek ve çekirdekçik oluşur. Bu aşamada çekirdek bölünmesi tamamlanır. Hücre bölünmesi telofazda devam eder ve her biri bir çekirdeğe sahip iki hücre oluşur.

2.2.1 Sitokinez

Sitokinez sitoplazmanın bölünmesini ifade eder, çekirdek bölünmesini (karyokinez) takip eder ve telofazın sonuna kadar tamamlanır. Hayvan hücrelerinde hücrenin orta kısmı kasılır, kasılma hücrenin merkez kısmına kadar ulaştığında iki hücre birbirinden ayrılır. Bitkilerde ise bölünme düzlemi oluşur, yeni hücre zarı ve hücre duvarı bu düzlem boyunca sentezlenir, sonuçta sitoplazma ikiye bölünür. Böylece mitoz-hücre bölünmesi (karyokinez-sitokinez) süreci tamamlanır.

2.2.2 Mitozun önemi

Mitoz bir nesilden diğerine sabit miktarda genetik madde sağlar. Mitoz haploit ve diploit hücrelerde DNA ve kromozom duplikasyonundan sonra meydana gelir. Bir haploit hücre bu durumda iki kromozom takımına sahiptir. Mitoz sonrasında bu kromozomlar iki yavru hücreye paylaştırılır ve her yavru hücre tekrar haploit genoma sahip olur. (Bir tam kromozom takımı = genom = N). $2N$ hücrelerde de aynı şekilde genetik materyal duplike edilir ve mitoz sonrasında yine orijinal $2N$ kromozom takımı yeni hücrelere taşınmış olur.

2.3 Mayoz

Mayoz bir diploit nükleusun sadece bir DNA replikasyonu sonucunda peş peşe iki çekirdek bölünmesini ifade eder. Mayoz bölünme organizmanın hayatının belli bir noktasında meydana gelir ve haploit gametlerin veya megasporların oluşmasını sağlar (gametogenez ve sporogenez). Mayoz sırasında homolog kromozomlar replike olur, eşleşir ve sonra iki kez bölünür. Sonuçta dört hücrenin her biri başlangıçtaki $2N$ hücrenin sahip olduğu iki kromozom takımının sadece birini taşır. Mayoz bölünmenin iki çekirdek bölünmesi, Mayoz I ve Mayoz II olarak adlandırılır. İlk bölünme sonucu kromozom sayısı diploitten haploite inerken ikinci bölünmede her bir kromozomu oluşturan kardeş kromatitler bir birinden ayrılır. Çoğu durumda bölünme sitokineze paralel yürür ve sonuçta dört haploit (N) hücre oluşur.

2.3.1 Mayoz I

Kromozom sayısının diploitten haploite düşürüldüğü sitolojik olarak ayırt edilebilir dört fazdan oluşur: Profaz I, Metafaz I, Anafaz I ve Telofaz I (Şekil 2.3).

Profaz I: Kromozomlar daha önce replike olmuş durumdadır. Bu evrede kromozomlar daha kısalarak kalınlaşmaya başlar, eşleşir, krossing over (crossing over) oluşur, iç iplikçiği aygıtları oluşur, çekirdekçik ve çekirdek zarı yok olur. Önce kromozomlar arasında eşleşme ve sonra sinapsis meydana gelir. Eşleşme homolog kromozomlar boyunca gevşek bir çakışmadır. Sinapsis ise homolog kromozomların boydan boya sıkı bir birleşimidir. Krossing over eşleşme olduktan sonra ve sinapsisten önce oluşur. Profaz I alt evreler halinde incelenebilir (ancak olaylar sürekli).

Leptonema'da (erken profaz-leptoten evresi) kromozomlar sarılmaya başlar ve mayoz başlatılır. Anahtar olay ise homolog kromozomlar arasında eşleşme olmasıdır. Yani kromozomların homolog bölgeleri arasında gevşek bir çakışma olur. [Homolog kromozomlar anne ve babadan gelen kromozomlardır, her biri sentez safhasında replike olduğundan ikişer adet kromatit (DNA molekülü) taşır. Dolayısıyla her bir homolog kromozom çifti iki kromozom veya dört kromatit taşır]. Eşleşme olduktan sonra homolog kromozomlar üzerindeki segmentler arasında karşılıklı parça değişimi yani crossing over meydana gelir. Eğer homologlar arasında (allelilik) fark varsa kromatitler arasındaki crossing over yeni gen kombinasyonlarına neden olabilir. Crossing over'da genellikle genetik bilgi kaybı veya eklenmesi meydana gelmez. Mayoz sonucunda ortaya çıkan ve başlangıçtakinden az çok farklı bir gen kombinasyonuna sahip bir kromozom **rekombinant kromozom** olarak adlandırılır. Sonuç olarak crossing over genetik rekombinasyonu artırıcı bir mekanizmadır.

Zigonema'da (erken/orta profaz-zigoten evresi) anahtar bir olay, sinapsis meydana gelir. Sinapsis kromatitler boyunca oluşan fermuar benzeri sinaptonemal kompleks denilen bir yapının yardımıyla homolog kromozomların sıkı bir şekilde birleşmesi olarak ifade edilir. Replikasyonun daha önce gerçekleşmesinden dolayı her sinaps oluşturmuş homolog kromozom çifti dört kromatitten oluşmuş olup **bivalent** veya **tetrat** olarak adlandırılır. Sinaptonemal kompleks oluşmaya başlamadan önce kromozomlar en kısa formdadır.

Pakinema (orta profaz-pakiten evresi) zigonemayı takip eder. Sinaptonemal kompleks tamamlanır. Evrenin sonuna doğru sinaptonemal kompleks ayrılmaya ve kromozomlar uzamaya başlar.

Diplonema'da (orta/geç profaz-diploten evresi) kromozomlar ayrılmaya başlar. Kiyazma denilen kromatitler arasındaki çapraz yapılar (crossing over bölgeleri) görülür hale gelir. Dört kromatitin de homologlar boyunca crossing over'a katılma ihtimali düşünülürse bu evrede oldukça karmaşık bir kiyazma yapısı görülebilir.

Çoğu organizmada diplonema diğer evreler tarafından takip edilir. Ancak bir çok hayvanda oositler (yumurta hücreleri) çok uzun süreler diplonema evresinde kalabilir. İnsanlarda bayanlarda oositler Mayoz I'in diplonema safhasına embriyonik gelişimin yedinci ayına kadar erken bir zamanda ulaşır ve erginliğe kadar bu evrede kalır. Sonra her ay oositlerden biri Mayoz I'i tamamlar. Eğer bu sırada spermle döllenirse hızla Mayoz II'yi tamamlar ve zigot oluşur.

Diyakinez (geç profaz) diplonemayı takip eder. Bu evrede kiyazma kromatitlerin sonlarına ulaşır. Kromatitler uçlarından bir birine tutunmuş durumdadır. Ayrıca çekirdek zarı ve çekirdekçik yok olur. Mayozun bu safhasında kromozomlar en kolay sayılır.

Profaz I'deki eşleşme, crossing over ve sinapsis homolog kromozomlara yani otozomlara uygulanabilir. Eşey kromozomları (X ve Y) homolog kromozomlar değildir. Bununla beraber memeli Y kromozomunun kısa kolunun uç kısmında küçük bir bölgeden X kromozomuna homolog olduğu bilinir. Y kromozomunun diğer parçaları Y kromozomuna özel DNA segmentleri taşır. Y kromozomu üzerindeki bu homolog bölge pseudohomolog bölge olarak adlandırılır. Erkeklerde mayoz sırasında bu homolog bölgeden X ve Y kromozomları arasında crossing over oluşabilir. Dolayısıyla pseudootozomal bölgedeki

genlerin segregasyonu otozomal genlerdekine benzer. XX eşey kromozom çiftinde sinapsis meydana gelir.

Metafaz I: Çekirdek zarı tamamen yok olur, bivalentler (tetratlar) ekvator düzleminde toplanır. İğ iplikçikleri bivalentlerin (homologların) sentromerine bağlanır. Metafaz düzlemindeki kromozomlar hala sinapslarla bağlı homolog çiftleri (bivalentler = tetratlar) şeklindedirler.

Anafaz I: Bivalentler birbirinden ayrılır, yani her homolog çifti ayrılır, yeni çekirdeklerin oluşacağı zıt kutuplara hareket ederler. Bu aşamada ayrılan her bir kromozom **dyad** olarak adlandırılır. Anafaz I'deki bu göç iki sonuç doğurur:

1. Anne ve babadan gelen sentromerler (dolayısıyla kromozomlar) kutuplara gitmek üzere rasgele ayrılırlar.
2. Her kutupta kromozomla birleşik durumda haploit sayıda sentromer vardır.

Burada her bir kutuptaki kardeş kromatit çiftlerinin (dyadların) sentromerleriyle birbirlerine bağlı oldukları unutulmamalıdır. Diğer bir ifade ile mitoz ile mayoz arasındaki ana fark Mayoz I'in metafaz safhasında kardeş kromatitler hala birleşik iken, mitozun metafaz safhasında ayrılmaya başlamışlardır.

Telofaz I: Dyadlar kutuplara göçü tamamlarlar ve çoğu durumda her iki haploit kromozom grubu etrafında çekirdek zarı oluşur. Bir çok türde sitokinez başlar, iki haploit hücre oluşur. Mayoz I sonunda bir takımı anneden bir takımı da babadan gelen iki kromozom takımına sahip bir diploit hücreden anne ve babadan gelen kromozomların karışık olarak bulunduğu sadece bir takım kromozom taşıyan iki haploit hücre oluşur.

2.3.2 Mayoz II

İkinci mayoz bölünme mitoz bölünmeye çok benzer, ancak replikasyon gerçekleşmeden Mayoz I'de oluşan haploit hücreler doğrudan Mayoz II'ye geçer.

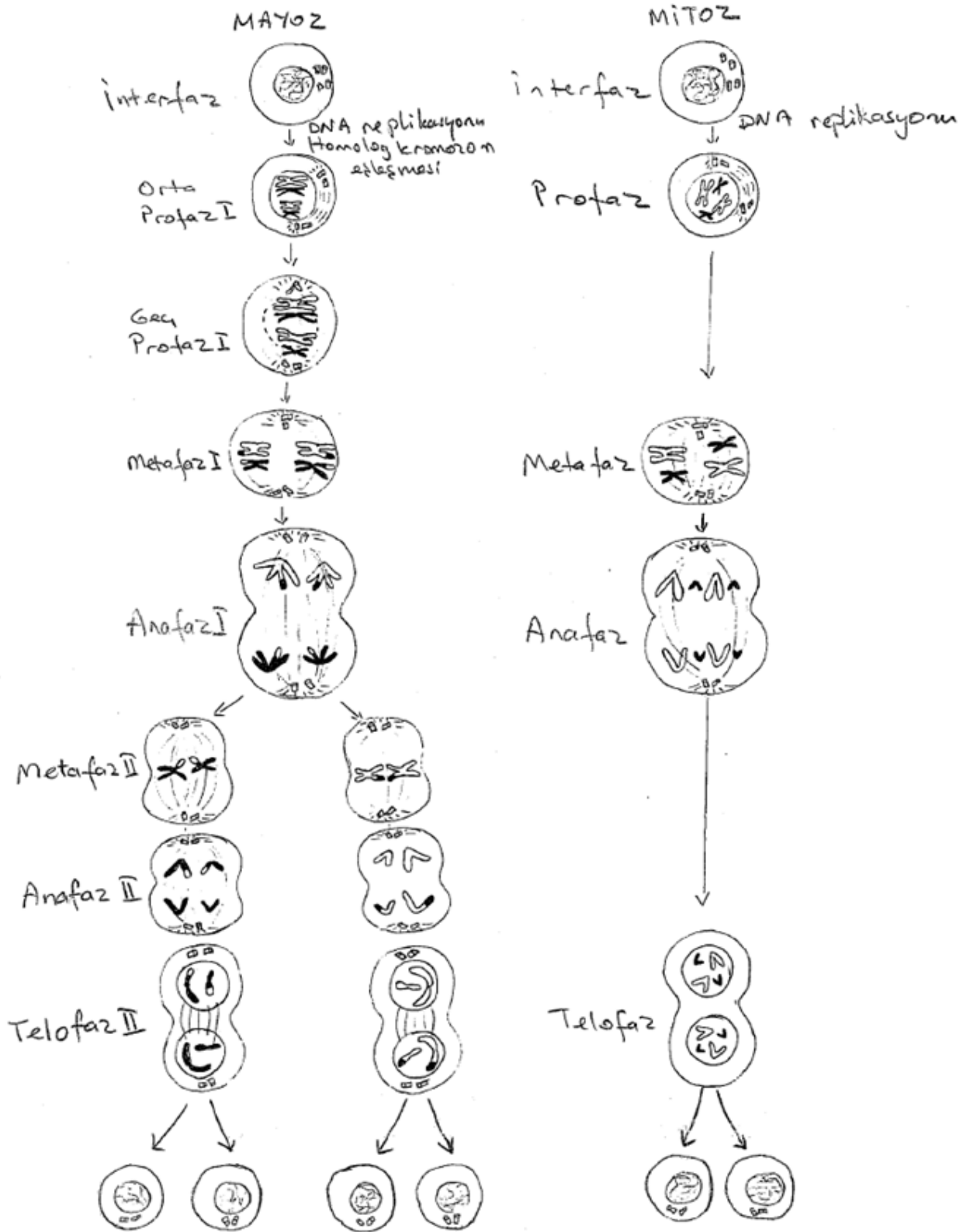
Profaz II'de kromozomlar sarılır ve kalınlaşır.

Metafaz II'de her iki hücre iğ aygıtlarını oluşturur. İğ iplikçikleri kardeş kromatitleri bağlayan sentromerlere bağlanırlar. Sentromerler dolayısıyla dyadlar ekvatorial bölgeye toplanırlar.

Anafaz II'de sentromerler kopar ve kardeş kromatitlerden her biri zıt kutuplara hareket eder. Ayrılmış kromatitlerden her biri bir kromozom olarak kabul edilir.

Telofaz II'de her kromozom takımı etrafında çekirdek zarı oluşur ve sitokinez tamamlanır. Profaz II'den sonra kromozomlar uzar ve ışık mikroskobu ile görülmez hale gelirler.

İki mayoz bölünmeden sonra bir diploit hücreden dört haploit hücre üretilir. Bu dört hücreden her biri her homolog kromozom çiftinden sadece birine sahiptir. Krossing over düşünülürse bu kromozomlar başlangıçtaki kromozomların tam olarak aynısı değildir.



Şekil 2.3: Bir diploit hücrede ($2n = 4$) mitoz ve mayozun karşılaştırması.

2.3.3 Mayozun Genetik Önemi

Mayozun üç önemli sonucu vardır:

1. Mayoz, bir DNA replikasyon döngüsünden sonra iki bölünme döngüsü geçiren bir diploit hücredeki kromozom sayısının yarısı kadar kromozoma sahip haploit hücreler

oluşturur. Haploit çekirdeklerin birleşmesi (döllenme) tekrar diploit sayının oluşmasını sağlar. Sonuç olarak bir mayoz ve döllenme döngüsü ile eşeli üreyen organizmalarda kromozom sayısı korunur.

2. Metafaz I'de anne veya babadan gelen kromozomlardan her birinin metafaz düzleminin bir veya diğer tarafında yer alma şansı eşittir. Sonuç olarak mayoz sonucu oluşan her çekirdek anne ve babadan gelen kromozomların kombinasyonu olacaktır. Mayoz sonucu oluşan her haploit çekirdekteki muhtemel kromozom kombinasyonu sayısı çok büyüktür. Bu sayı 2^n formülüyle belirlenir. Burada "n" kromozom çifti sayısını ifade eder. *Drosophila*'da bu sayı $2^4=16$ 'dır (*Drosophila* 8 kromozoma, diğer bir ifade ile dört çift kromozoma sahiptir). İnsanda bu farklı rekombinasyon sayısı $2^{23} \cong 8$ milyon civarındadır. Sonuç olarak mayoz sonrasında üretilcek yeni çekirdekler kromozom niteliği bakımından oldukça farklı olacaktır.
3. Mayoz I sırasında anne ve babadan gelen kromatit çiftleri arasındaki crossing over daha da fazla varyasyonun oluşmasına neden olur. Her mayoz sırasında crossing over oluşur. Kromatitler üzerinde değişik noktalardan crossing over olma olasılığından dolayı süreç sonucu oluşturulan yavru çekirdeklerle ata çekirdek arasındaki farklılık oldukça fazladır. Mayozun genetik özelliği göz önünde bulundurulduğunda, bu süreç (crossing over) genlerin davranışlarının anlaşılmasında kritik bir öneme sahiptir.

Mayoz sırasında meydana gelen olayların, genlerin ayrılması (Mendel'in ayrılma kuralı) ve bağımsız dağılmanın (bağımsız açılım kuralı) temeli olduğunu unutmamak önemlidir.

2.4 Çalışma Soruları

1. *Coleus sp.* Bitkisinin somatik hücreleri diploit olup 24 kromozoma sahiptir. Aşağıdakilerden kaç tanesi mitoz ve mayozun safhalarında mevcuttur ve hangi sayıda bulunurlar?
 - a) Anafaz'da sentromerler?
 - b) Anafaz I'de sentromerler?
 - c) Metafaz I'de kromatidler?
 - d) Anafaz'da kromatidler?
 - e) Anafaz'da kromozomlar?
 - f) Metafaz I'de kromozomlar?
 - g) Telofaz I'in sonunda kromozomlar?
 - h) Telofaz I'in sonunda kromatidler?
 - i) Telofaz II'de kromatidler ve kromozomlar?
2. Çiçekli bir bitki olan mısırın somatik hücrelerinde 20 kromozom vardır. Bir somatik hücrede aşağıdaki safhalarda istenilenlerden kaç tane mevcuttur?
 - a) Profaz'da sentromerler?
 - b) Profaz'da kromatidler?
 - c) Profaz'da kinetokorlar?
 - d) G1'de kromatidler?
 - e) G2'de kromatidler?