



İKİ X KROMOZOMUNUN BEDELİ...

KADINLARIN İKİLİ YAŞAMI

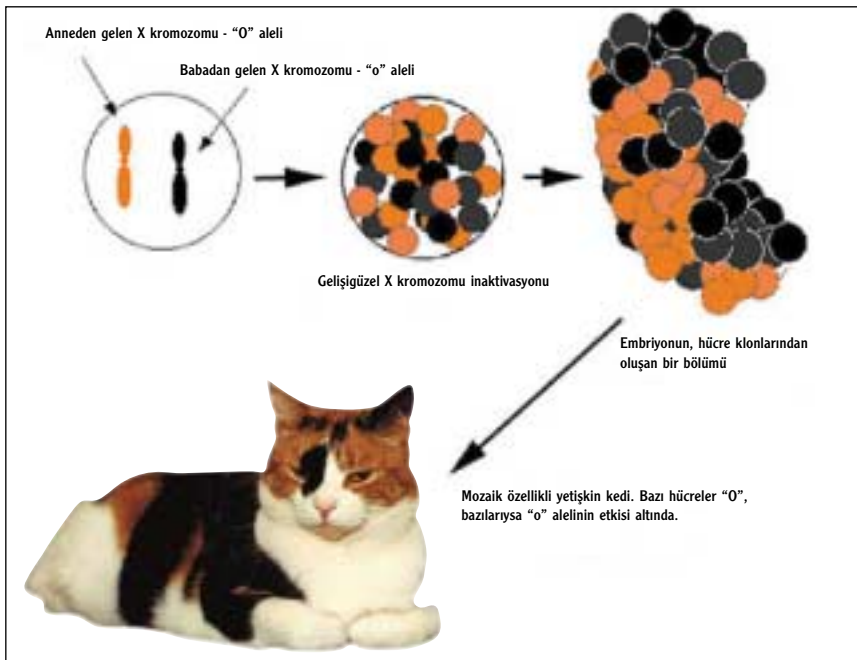
Kim daha zeki? Kim daha üstün? Kim daha ? Kadın mı, erkek mi? Birileri ortaya çıkıp söylese, kanıtlarını da tartışmasız şekilde sunsa da hepimiz artık rahat bir nefes alıp arkalarımıza yaslansak. Ancak işin içine, başedilebileceğinden fazla sayıda ve karmaşıklıkta kavramın girdiği bu ‘savaş’ alanında, böyle birşey büyük olasılıkla asla gerçekleşmeyecek. Olsa olsa erkeklerin kadınlara göre daha üstün gibi görünen yön bulma becerilerinin, beynin falanca bölgesindeki hücrelerin etkinliğinden kaynaklandığı, ya da yakın zamanlarda ortaya atıldığı gibi, kadın beynindeki sinir hücreleri arasındaki bağlantı sayısının erkeklerdekinden çok daha fazla olduğu söylenebilecek. Ama cinsiyet savaşları bir yana, çok daha aşağılarda ve çok farklı bir düzeyde, cinsiyet kromozomları arasında da bir çekişme sürmekte. Hem birbirleriyle, hem kendi içlerinde. ‘Erkeği erkek yapan’ Y kromozomu, belki de yok olma yoluna girmiş (*Bilim ve Teknik*, Kasım 2002, s. 39) ve "Erkeklik daha ölmedi!" diyerek (*Bilim ve Teknik*, Temmuz 2003, s. 18) kendine alternatif yaşam yolları bulmaya çalışırken, kadındaki fazladan X kromozomu da, ona bahsettiği karmaşık ‘ikili’ yaşamın etkilerini gidermeye çalışıyor.

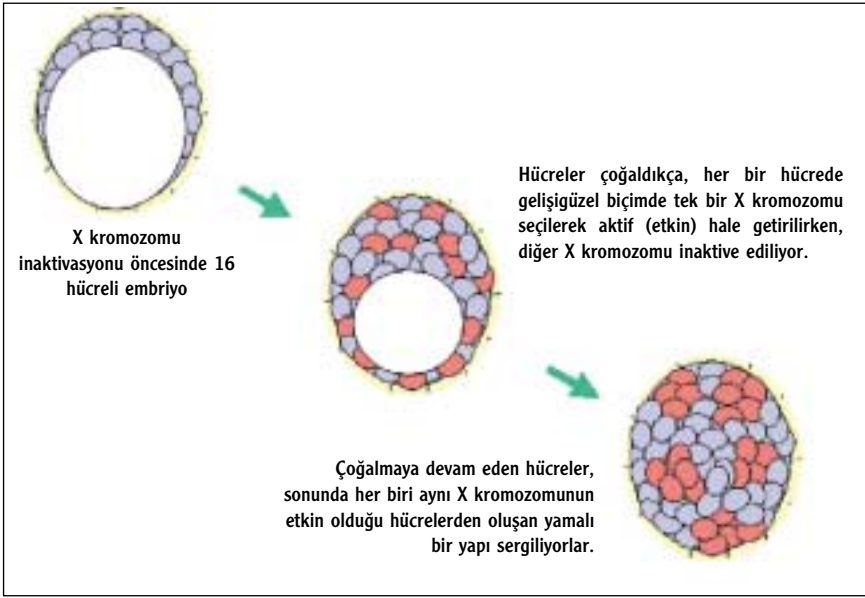
İnsanda sperm ve yumurta hücreleri dışındaki bütün hücreler 23 çift kromozom taşıyor. Her çiftteki bir kromozomun kaynağı anne, diğerininki baba. Bu 23 çiftin 22'si içindeki ikililer, birbirleriyle üç aşağı beş yukarı uyum içinde yaşayıp gidiyorlar. Çünkü yapıları birbirine benziyor ve birinin içerdiği bir genin karşılığı, diğerinde var. Kabaca ifade etmek gerekirse, genlerden birinin belirlediği özellik baskınsa, karşı kromozomdaki gen susuyor; o kromozom da kendi taşıdığı bir baskın özellik için, yeri geldiğinde borusunu öttürebiliyor. Kısacası, anlaşmalı bir baskınlık değiş tokuşu söz konusu. Gelgelelim, aynı eşgüdüm, 23. çift kromozom, yani "cinsiyet kromozomları" için geçerli değil. Kadında XX, erkekteyse XY olarak gösterilen bu çiftin üyeleri, yani X ve Y kromozomları, yapı ve şekil bakımından taşıdıkları farklılık bir yana, içerdikleri genler ve gen sayısı bakımından da farklılar. Y kromozomu, en azından şimdiki bilgiler ışığında, testislerin gelişimi ve erkekliğe ilişkin başka bazı özellikleri belirleyen *SRY* geni dışında pek dişe dokunur birşey taşımıyor. Buna karşılık, X kromozomunun taşıdığı genlerin büyük çoğunluğunun cinsiyet özellikleriyle fazla bir ilgisi yok; bunlar daha çok önemli bedensel işlevlerle ilgili. Sonuçta, 23. çift kromozomu XY olan erkekler, taşıdıkları tek X kromozomuna güvenmek durumundalar; çünkü bu kromozomda oluşabilecek herhangi bir bozukluğu ya da hasarı tela-



fi edebilecek ikinci bir X kromozomları yok. Kadınlarsa, taşıdıkları ikinci X kromozomuna bağlı olarak, biraz daha güvence altındalar. İşe düz mantıkla bakacak olursak, X kromozomunun görkemine karşılık Y kromozomunun fazla birşey içermesi de beklenmemeli; çünkü kadınlar onsuz yaşamak zorunda. Benzeri bir mantıkla şunu da söylemek mümkün: X, özellikle güçlü ve yetkin bir kromozom olmalı ki, erkekler bir tanesiyle idare edebilsin!

Peki ama, erkekler tek bir X kromozomuyla idare edebiliyorken, kadınlar o fazladan X'in ağırlığı altında ezilmiyorlar mı? Az sayıda kromozom taşımak ne kadar ölümcül olabiliyorsa, kromozom fazlalığı da aynı sonuca yol açabilir. Öyleyse X kromozomu bir ayrıcalık olsa gerek. Genetik bilimini onyıllar boyunca meşgul eden bu bilmece kadınların, tüm vücut hücrelerindeki X kromozomlarından bir tanesini 'kilitledikleri', bu şekilde etkisiz hale getirilen, yani inaktive edilen X kromozomunun da, şimdi "Barr cisimciği" olarak bilinen minicik bir pakete dönüştüğünün keşfiyle, büyük ölçüde çözüldü. Daha da önemlisi, tüm vücut hücrelerinin bu inaktivasyon işlemini embriyonik dönemde ve tümüyle gelişigüzel biçimde gerçekleştirmeleri. Bunun anlamı, bazı hücrelerin X kromozomlarından birini, bazılarının ise diğerini kullandıkları. Mitoz bölünmeyle çoğalan her bir hücrenin oluşturduğu yavru hücrelerde etkin olan X kromozomu da, başlangıçta ana hücrede etkin olan X kromozomunun aynısı. Sonuçta vücutta, aynı X kromozomunun etkin olduğu hücre yamaları geliyor. Tüm bu sürecin çarpıcı sonucuysa, kadınların aslında iki farklı hücre tipinin bir karışımı oldukları; vücutlarının bazı bölgelerinin annele-





rinden, bazılarının babalarından aldıkları X kromozomunu kullandığı! Bu mozaik yapılanmanın, özellikle de başka durumlar için tıp terminolojisinin de aldığı isim de aynı: mozaizizm. (Bilim ve Teknik, Temmuz 2002, "Çifte Kimlikliler") İşte, çift X kromozomu taşıyan kadınların, tek X kromozomlu erkeklerle kıyasla kazandıkları görece güvencenin bedeli de bu: bir tür ikili yaşam, ikili kimlik... X kromozomunun, genetik malzemenin kabaca % 5'ini taşıdığı düşünülürse de, kadın vücudunun bu iki 'yarım' arasında genetik olarak büyük farklar olabileceği, kendiliğinden ortaya çıkan bir gerçek.

Bu mozaik yapının, özel bir durum söz konusu değilse göze görünür olması ya da anlaşılması biraz zor. Gizem konusunda kadınlardan hiç de aşağı kalır yanı olmayan dişi kedilerse, bu konuda bize epeyi görsel malzeme sunmuş durumdalar. Dişi kedileri bakışlarından ve davranışlarından tanımayı bilmeyenler için, en azından bir kısmını belirleyebilecekleri bir ipucu: Bir kedi, sözelimi siyah ve sarı renkleri aynı anda taşıyorsa dişidir. Çünkü kedilerde tüy rengini belirleyen genlerden biri, X kromozomu üzerinde taşınır. Anne ve babası farklı renklerde olan bir erkek kedi, renklerden ya birini ya da diğerini alacakken, dişi kedi, deri hücrelerinin tümüyle gelişigüzel biçimde hangi X kromozomunu etkinleştirmiş olduğuna bağlı olarak, iki renkten de gelişigüzel yamalar taşıyabilir.

Kadınlar derilerinde böyle renga-

renk yamalar taşımasalar da, zaman zaman buna benzer ilginç bir özellik gösterebiliyorlar. X kromozomunda taşınan genlerden birindeki bir hatayla ortaya çıkan bir hastalıkta, derideki ter bezlerinin sayısında önemli bir azalma söz konusu. Deri hücrelerinin hangi X kromozomunu kullandığına bağlı olarak, bu hastalığı taşıyan kadınlar terlemelerini gerektiren bir durumda, terleyen ve terlemeyen deri bölgelerinden oluşan, yaklaşık birer santimetrekare alanında yamalar sergiliyorlar.

Bu çok önemli bir sorun gibi görünmeyebilir; ancak genetikçiler, bu iki hücre popülasyonunun tek bir vücutta bir arada varlık göstermelerinin ne kadar zor olabileceğini göstermeye başladılar. Öyle görünüyor ki bu ikili yaşamın etkileri, renk ya da ter yamalarından çok daha derinlere gidiyor.

İkiz, İkiz Olmaktan Çıkarsa

Tek yumurta ikizleri, genetikçiler için büyük heyecan kaynağı. Ancak bu heyecanın nedenleri farklı. Genetik olarak birbirlerinin aynısı kabul edilen tek yumurta ikizleri, önemli bir grup araştırmacı için, genetik ve çevre etkilerinin bireyi biçimlendirmedeki görece katkılarını ortaya çıkarıcı eşsiz birer araç. Ancak başka bir grup araştırmacıysa, tek yumurta ikizlerini, tümüyle tersi bir amaçla gündemlerine almışlar. Genetik bakımdan neden asla tümüyle aynı olmadıklarını keşfetmek

için! Bunun birkaç nedeni var; ancak en temel olanı, bu mozaik yapılanma. Cinsiyeti dişi olan bir embriyo ikiye bölündüğünde oluşacak ikizlerin, birbirine büyük ölçüde benzer genetik malzeme içereceği doğru. Ancak iki embriyoda X inaktivasyonu gelişigüzel olacağı için, bazı özelliklerin farklılık göstermesi de kaçınılmaz. Tek yumurta ikizi kızların, erkeklere göre birbirleriyle daha az benzer özellik taşımalarının nedeni bu. Dahası, farklılıklar öyle bir boyuta varabiliyor ki, ikizlerden biri genetik bir hastalığa yakalanırken, aynı hastalık diğerinde ortaya bile çıkmayabiliyor.

Bu durumun en çarpıcı örneklerinden biri, 1980'lerde rapor edilen ve üyelerinden biri profesyonel sporcuyken, diğeri "Duchenne kas distrofisi (erimesi)" olarak adlandırılan genetik hastalığa yakalanmış (ve tekerlekli sandalyeye mahkum) tek yumurta ikizleri. Aynı kromozomları miras alan ikizler arasındaki bu büyük uçurumun nedeni ne olabilir? Yanıt yine X kromozomunda. Söz konusu hastalık, X kromozomunda taşınan bir gendeki bozukluktan kaynaklanıyor. Kızlarda yedek bir X kromozomu olması nedeniyle, hastalığın etkilediği grup, çoğunlukla erkekler. Ancak, öyle görünüyor ki ikizlerden sağlıklı olanı, sağlam X kromozomunu kullanırken, hasta ikizi de bir nedenle hasarlı olanını kullanıyor. Bu ikizler, durumun tek istisnaları değil. Birinin renk körü olup diğerinin olmadığı, birinin hemofili hastası olup diğerinin olmadığı (renk körlüğü ve hemofili denilen kan hastalığı, X kromozomunda bulunan bazı genlerdeki hasarlardan kaynaklanıyor) ikizler gibi, birbiriyle 'uyumsuz' tek yumurta ikizlerine ilişkin örnekler zaman içinde çoğalmakta.

X kromozomlarından birinin gelişigüzel biçimde etkisiz hale getirilmesi süreciyle ikizlik arasındaki ilişki üzerine, yakın zamanlarda ortaya oldukça ilginç bir varsayım atıldı: X kromozomu inaktivasyonu ikizliğe yol açabilir miydi? Dişi embriyoların bölünmesi, kimi zaman da farklı hücrelerin birbirlerini 'itiyor' olmasından kaynaklanabilir miydi?

Bu varsayımın doğru olabileceğini düşündüren verilerden biri, embriyo bölünmesiyle X inaktivasyonunun yaklaşık aynı zamanda, gelişimin ilk iki

haftasında gerçekleşiyor olması. Bir başka veriyse, özellikle de embriyonun daha geç bölünebildiği bazı ikizliklerin, kızlarda erkeklere göre daha büyük sıklıkla ortaya çıkması. Bunlara bir örnek olan yapışık ikizlik durumu, embriyonun oldukça geç bir aşamada bölünmesi sonucu ortaya çıkıyor ve kızlarda görülme sıklığı, erkeklerdekinin üç katı. Tabii bu varsayımların kesinlik kazanması, yine de birilerinin ikna edici mekanizmalar önermesine bağlı. Ancak, şu da bir gerçek ki, tek yumurta ikizlerinin bireyleri arasında, X kromozomuna bağlı genetik hastalıklar açısından görülen büyük farklar, gözardı edilebilecek bir sıklığın ötesinde ortaya çıkıyor.

Vücudum Bana Saldırıyor!

İnsan vücudunun, kendisiyle kıyasıya savaştığı ve bağışıklık biliminin çok ilginç konularından biri olan bir hastalık var: oto-immün hastalık. Hastalık, bağışıklık sisteminin, vücudun masum dokularını düşman belleyip onlara saldırması sonucu gelişiyor. Yıllardır süren araştırmalarsa, örneklerin çoğunu açıklamakta yetersiz kalmış bulunuyor. Ancak yakın geçmişte ortaya atılan ilginç bir varsayım da, çoğunlukla kadınlarda görülen bu hastalıkla X kromozomu inaktivasyonu arasında olası bir bağın varlığına işaret ediyor.

Hastalık, birçok yönüyle açıklığa kavuşmamış ve mekanizması da şimdilik bir giz olarak kalmış durumdaysa da tahminler, bir grup bağışıklık hücresinin, vücudun bir bölümünü "ben" olarak algılamada beceriksiz kaldığı yönünde. Hastalığın birçok türünden neredeyse hepsinde, hastalığa yakalanma konusunda kadınlar erkeklere büyük fark atıyorlar. Öyleyse kadın vücudunda barınan ve onu kendi kendisini yok etmeye bu kadar eğilimli yapan şey ne? (Oto-immün hastalığa gelene kadar, bir erkekle evlenmeyi seçmiş kadınlar için de aynı soru sorulabilir!)

Princeton Üniversitesi'nden Jeffrey Stewart'ın ortaya attığı ve oldukça da fazla sayıda taraftar bulan görece yeni tahmin, sorumlunun bu ikili mozaik yapılanma olduğu noktasında ağırlık

kazanıyor. Neyin "ben"e ait, neyin "yabancı" olduğunu bağışıklık sistemi hücrelerine öğretmeye adanmış ve göğüs duvarının ön bölgesindeki sternum kemiğinin hemen arkasını yuva yapmış, şekli belli belirsiz, tuhaf bir yumru taşıyoruz: timus bezi. Varoluşlarının ilk aşamalarında, önemli bir grup bağışıklık hücresi olan T-lenfositler timusa doğru göçedip, bu adanmış öğretmen tarafından eğitime tabi tutuluyorlar. Eğitim süreciye büyük ölçüde, vücut içindeki gelecek yolculuklarında karşılaşabilecekleri her türlü molekülle tanıştırmayı içeriyor. Bu, oldukça acımasız bir eğitim ve olur da lenfositin yüzey almacı (reseptörü), timus içinde herhangi birşeye bağlan-



ma basiretsizliğini gösterirse, o lenfosit derhal yok ediliyor. Böylece verilen tek mezunlar, "ben"e yapışmamayı öğrenmiş lenfositler. Ancak, mezunlar öyle bir yetki kazanıyorlar ki, iş hayatına atıldıklarında bağlandıkları her molekül, yabancı kabul edilerek tüm bağışıklık sistemi tarafından linçe mahkum oluyor. Acımasız öğretmene fazla kızmamak gerek; çünkü barındığı vücudun yaşam ya da ölümü, büyük ölçüde onun sorumluluğu altında ve omuzlarındaki yük çok büyük. İçerdiği hücreler, "ben"e ait moleküllerden herhangi birini lenfositlere göstermekte başarısız olursa, sonuç felaket olabilir. Ya da oto-immün hastalık.

Stewart'ın kuramı, mozaik yapıllı olmaları nedeniyle kadınlarda bu "timus eğitimi"nin, erkeklerdeki kadar kapsamlı olamayacağını önermesi bakımından oldukça ilginç. Bir lenfosit, birden fazla (tahminen 15-20) timus hücresi tarafından eğitiliyor. Bu hü-

reler de, X inaktivasyonu sırasında var olan görece küçük sayıdaki öncü hücreden türeyorlar. Aynı öncü hücrelerden türeyen başka hücrelerinse X kromozomu kullanımına ilişkin seçimlerinde büyük farklılıklar olduğu gösterilmiş durumda. O zaman, böylesine kesin yargılı bir timus okulunda eğitim alan lenfositler, mezuniyet sonrasında diğer X kromozomunu kullanan hücrelerle karşılaştıklarında, hücre ürünlerini yabancı olarak algılayıp onlara saldırıyor olamazlar mı? Varsayım lehine önemli kanıtlar sunan bir grup, XXY kromozom bileşimiyle doğup, Y kromozomu taşıdıkları için erkek özellikleri gösterip, X inaktivasyonundan geçtikleri için de mozaik yapılanma sergileyen Klinefelter sendromlu kişiler. Bu kişilerin de oto-immün hastalığa oldukça yatkın oldukları ortaya çıkmış. Cinsiyet hormonları, hatta gebelik gibi gelişimsel nedenleri temel alan başka kuramlarsa, hastalığa kadınların çok daha sık yakalandıkları gerçeğini açıklamaktan henüz oldukça uzaklar. Sonuçta oto-immün hastalığın, bir kadını oluşturan iki 'bölüm' arasındaki bir içsavaş olduğu görüşü, giderek daha fazla yandaş toplamakta.

Şurası kesin ki, kadınların bu ikili doğası, cinsiyetlerin birbirinin tersi, hatta tamamlayıcıları olduğu hakkındaki geleneksel fikirlere sıkı bir darbe indirebilecek güçte. Üstelik, bu doğanın ortaya çıkmış olduğu kadarı, yalnızca gözlenebilen ve görülebilen kısmı. İçeride olup bitenlerin bu kadarla kalmadığı konusunda da kuşku yok. Bu doğayı bir avantaj ya da dezavantaj, veya cinsiyetler arasındaki 'savaşta' bir üstünlük olarak göstermek yanlış olsa da, en azından bilim camiası kadınların erkeklerden çok daha karmaşık yaratıklar olduklarının artık kabul edilmesi gerektiği konusunda, neredeyse tümüyle fikir birliği içinde. Bilim açısından asıl sorun, bu karmaşıklığın nasıl olup da bir embriyoyu böldüğü, ya da yetişkin bir kadını 'paramparça' etme yetisini nasıl kazandığını anlamakta.

Zeynep Tozar

Kaynaklar
Bainbridge, D. "The Double Life of Women" New Scientist, 10 Mayıs 2003
"Mosaicism and Chimerism" <http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/genetics/medgen/chromo/mosaics.html>
"The Sex Chromosomes" <http://www.gender.org.uk/about/03gene/34aschr.html>
"X Chromosome Genetics" <http://www.diseasedir.org.uk/glossary/xchrom.htm>