LEWIS WOLPERT



NASIL YAŞARIZ NEDEN ÖLÜRÜZ

BİLİM FELSEFE

ALFA

NASIL YAŞARIZ NEDEN ÖLÜRÜZ

HÜCRELERİN BİLİNMEYEN YAŞAMI VE EVRİMİ

LEWIS WOLPERT



ALFA®

"Göz alıcı bir biçimde zeki."

JOHN CAREY
Sunday Times

Malignant Sadness için aldığı övgüler:

"Harikulade bir kitap."

ANTHONY STORR

"Bilimsel, bilgece, temkinli ve zarif."

Sunday Times

NASIL YAŞARIZ NEDEN ÖLÜRÜZ

HÜCRELERİN BİLİNMEYEN YAŞAMI VE EVRİMİ

LEWIS WOLPERT

NASIL YAŞARIZ NEDENÖLÜRÜZ

HÜCRELERİN BİLİNMEYEN YAŞAMI VE EVRİMİ

LEWIS WOLPERT

BİLİM FELSEFE
ALFA

Alfa Yayınları **2287**
Bilim/Tıp **14**

NASIL YAŞARIZ NEDEN ÖLÜRÜZ

Hücrelerin Bilinmeyen Yaşamı ve Evrimi

Lewis Wolpert

Özgün Adı How We Live and Why We Die
İngilizce Aslından Çeviren Cansu Bilgici, Tufan Göbekçin

1. Basım: Ocak 2012
ISBN: 978-605-106-430-7

Sertifika No: 10905

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni M. Faruk Bayrak
Genel Müdür Vedat Bayrak
Yayın Yönetmeni Rana Alpöz
Dizi Editörü Kerem Cankoçak
Redaksiyon Ferhat Özok
Kapak Tasarımı Bürkan Özkan
Grafik Uygulama Kâmuran Ok

© Lewis Wolpert, 2009
© 2012, ALFA Basım Yayım Dağıtım San. ve Tic. Ltd. Şti.

Kitabın Türkçe yayın hakları Anatolialit Ajans aracılığıyla Alfa Basım Yayım Dağıtım San. ve Tic. Ltd. Şti.'ne aittir. Yayınevinden yazılı izin alınmadan kısmen ya da tamamen alıntı yapılamaz, hiçbir şekilde kopya edilemez, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.

Baskı ve Cilt
Melisa Matbaacılık
Tel: (212) 674 97 23 Faks: (212) 674 97 29
Sertifika No: 12088

Alfa Basım Yayım Dağıtım San. ve Tic. Ltd. Şti.
Ticarethane Sokak No: 53 34410 Cağaloğlu İstanbul, Türkiye
Tel: (212) 511 53 03 - 513 87 51 - 512 30 46 Faks: (212) 519 33 00
www.alfakitap.com

info@alfakitap.com

Ben neyim, ey Hayat? Sulu, tuzlu bir şey,
Bir huzursuz hücreler toplamı,
Nedenini bilmeden çalışıp duran,
Kendim de habersizim ustalarının nerede yaşadığından.

John Masefield

İÇİNDEKİLER

Teşekkürler ix

1 Giriş
Mucizevi Hücre 1

2 Keşif 9
Bilim yaşamın olgularını nasıl anlaşılır kıldı? 9

3 Nasıl Yaşarız 27
Hücreler nasıl çoğalır, düzeni sürdürür, gelişir ve ölürler? 27

4 Fonksiyonlarımızı Nasıl Yerine Getiririz 43
Proteinler hücrelerin çalışmalarına nasıl yön verir? 43

5 Genler Nasıl Çalışır 57
DNA proteinleri nasıl kodlar? 57

6 Hücrelerimiz Nasıl Değiştirilir 73
Kök hücreler kendilerini nasıl çoğaltırlar? 73

7 Nasıl İnsan Oluyoruz 87
Tek bir hücreden nasıl gelişiyoruz? 87

8 Nasıl Üreriz 109
Mayoz bölünme nasıl işler? 109

9 Nasıl Hareket Ederiz, Düşünürüz Ve Hissederiz 121
Sinir hücreleri nasıl haberleşir? 121

10 Nasıl Büyürüz Ve Neden Yaşlanırız 141
Hücreler nasıl çoğalır, büyür ve zayıflar? 141

11 Nasıl Sağ Kalırız 159
Hücreler bakterilere ve virüslere karşı nasıl korunurlar? 159

12 Kanser Nasıl Saldırır 181
Kötü hücreler tümörleri nasıl oluşturur? 181

13 Hastalıklar Nasıl Oluşur 195
Hücreler ne zaman anormal davranır? 195

14 Yaşamın Kökeni 209
İlk hücrenin gizemi 209

Açıklayıcı Sözlük 223
Kaynaklar 227

Teşekkürler

Yardımlarından dolayı birkaç kişiye minnettarım: Alison Hawkes birçok müsvedde okudu ve hem İngilizcemi hem de anlatım tarzımı düzeltti. Asistanım Anne Engel çeşitli önerilerde bulundu, Eleanor Lawrence ve Helen Jefferson-Brown da önerilerini esirgemediler. Faber'den Julian Loose'un katkıları her zamanki gibi paha biçilemezdi ve iş arkadaşı Kate Murray-Browne de harika bir editördü.

1. Giriş

Mucizevi Hücre

Hücreler evrimin mucizeleridir. Dini anlamda değil, çok şaşırtıcı oldukları için mucizevidirler. Aslında her birimiz, hareketlerimizden, hafızamıza ve hayal gücümüze kadar her şeyi yöneten milyarlarca hücre topluluğundan oluşuyoruz. Tek bir hücreden meydana geliriz: döllenmiş yumurta. Hatta bütün yaşamın kökeni milyarlarca yıl önce var olan tek bir hücredir.

Hücre kuramı, biyoloji bilimi için Darwin'in evrim kuramından bile daha önemli kabul edilir. Çünkü bu kuram birbirinden farklı birçok olayı aynı kavram altında toplar. Bu kuram vücudumuzun yaşamsal fonksiyonlarını açıklar ki, işler kötü gidip de hasta olduğumuzda bu, hayati önem taşır. Kanserden felce, felçten Alzheimer'e kadar çeşitli hastalıkları anlamak için bu hücre topluluğundaki birimlerin nasıl çalıştığını anlamamız gerekir. Tıbbın geleceği hücre biliminde yatıyor. Ayrıca bu hücre topluluğunun neden yaşlandığını ve ölümün kendi doğasını da anlamalıyız. Hastalığa yol açan bir bakteri ya da virüs kaptığımızda, bağışıklık sistemi bu saldırganları tanım-

lamayıp yok etmeye çalışır ve bunu yapması büyük zaman alır. Hücrelerden başka, yaşamın bu temel süreçlerini oluşturan ve yönlendiren şey nedir? Peki yaşamın kendisi nedir?

Sadece birkaç yıl öncesine kadar, hücre biyolojisiyle ilgili tartışmalar toplumla çok az ilişkisi olan bir avuç bilim insanıyla sınırlıydı. Bugün bu uzmanlar tıbbi ve ahlaki sebeplerden dolayı haberlere çıkıyorlar. Sayısız hastalığa çare umudu olan kök hücreler, klonlanma, kanser ve obezitedeki artışlar ve DNA'nın kötü gen tespiti ve suçluların bulunması için kullanılması hakkında hemen her gün çıkan haberler var. Hücre biyolojisi, şu anda genel ilgi ve telaşın odağıdır. Hücrelerin nasıl faaliyet gösterdiğini bilmek, bu tartışmalı konuları açıklığa kavuşturmaya yardımcı olur.

Hücreler, binlerce farklı bakteriden binlerce farklı hayvan ve bitkiye kadar bütün yaşamın temelidir. Hücreler çok küçüktür ve ayak parmaklarımızla burnumuz arasında bir milyon civarı deri hücresi vardır, ama boyutlarına göre evrendeki en karmaşık yapılardır. Daha büyük ölçekten bakacak olursak, beynimizdeki hücre topluluğu bütün rakiplerini karmaşıklık yarışında geçerdi ve henüz bu hücresel topluluğun ayrıntılı bir denetmeni yok: Gerçek bir işbirliği söz konusu.

Formları sümüklüböcekten file, hatta güle kadar farklılık gösterse de hücrelerden oluşmayan hiçbir canlı yoktur. Hücreler çok sayıda farklı şey yapabilirler: deri hücreleri bizi kaplar ve korur, kaslar kasılır, sinir hücreleri dürtüleri yönetir, bağırsak hücreleri yemeği soğurur; hücreler dolaşım sistemindeki damarları oluşturur, böbrekteki hücreler kanı filtreler, bağışıklık sistemindeki hücreler yabancı saldırganlara karşı bizi korur, kan hücreleri oksijen taşır, kemik ve kıkırdak hücreleri bize

destek verir ve bunun gibi birçok şey. Bu belirgin farklılıklara rağmen, mesela sinir hücresi ve deri hücresi aynı temel prensiplerle çalışır.

Her hücre, hücrenin içine girip çıkanları kontrol edebilen ince ve esnek hücre zarıyla çevrilidir. Birçok durumda bu hücre zarları komşu hücrelerle sıkı temas içindedir; böylece hücreler, derimiz ve kan damarları gibi kapsamlı hücre grupları oluşturmak için bir arada tutulurlar. Her hücrenin içi iki temel bölgeden oluşur: çekirdek ve sitoplazma. Yassı bir diski andıran çekirdek, en dikkat çeken yapıdır ve girişi-çıkışı kontrol eden bir zarla çevrilidir. Çekirdek, proteinlerimizdeki aminoasit dizisini belirlemek için DNA kodunu içerir; ama proteinler, çekirdeği çevreleyen sitoplazma adı verilen bölgede üretilir ve proteinlerin çoğu hücre faaliyetini bu sıvı ortamda gerçekleştirirler. Ayrıca sitoplazmada mitokondri adı verilen sosis şeklindeki küçük öğeler de vardır ve bunlar, hücreyle hücre zarının diğer üyeleri için enerji üretirler. Kırmızı kan hücrelerimiz istisnaidir: kırmızı kan hücrelerinin gelişiminde bu öğeler yer almaz.

Hücrelerimizin bu kadar birbirine benzemesinde şaşılacak bir taraf yoktur; zira hepsi bir tek hücreden, yani yumurtadan gelişir. Döllenmiş yumurtadan vücudumuzun birçok farklı yapısı gelişir; bazıları beyin gibi şaşırtıcı bir karmaşıklıktadır ve bu gelişme, her çeşit hücre faaliyetini kapsar: hücrelerin nerede olduklarını bilmesi, embriyonu biçimlendirmek için şeklini değiştirmesi ve kırmızı kan hücrelerinden sinir hücrelerine kadar yüzlerce farklı hücre tipin oluşturmak için bölünmeleri gibi.

Örneğin, beynimiz ve omuriliğimiz başlangıçta düz olan ve bir tüp oluşturmak için katlanan hücrelerden oluşur. Bu ola-

ğandışı yapı, kendi gelişim programını küçük döllenmiş yumurtanın içinde bulur. Beynin kendisi ve sinir sisteminin geri kalanı, birbiriyle etkileşim halindeki milyonlarca sinir hücresinden oluşan olağanüstü karmaşık yapılardan başka bir şey değildir. Bu etkileşimler, sinir hücrelerinin uzun uzantılarından biri yoluyla iletilen elektriksel uyarılara dayanmaktadır. Sinir hücreleri, kaslarımıza kasılmaları için mesaj yollarlar. Ayrıca öğrenebilmemiz, düşünebilmemiz ve hissedebilmemiz için birbirleriyle etkileşirler ve buna ek olarak gözlerimizde ışığa, burnumuzda farklı kokulara karşı duyarlı özel hücreler vardır, tenimizde de acıyı hissedebilmemizi, teması ve ısıyı algılayabilmemizi sağlayan hücreler vardır. Aşk, üzüntü, acı gibi duygular kökenlerini hücrelerden alırlar.

Beni 25 yaşındayken hücre biyolojisine çeken konu, hücre bölünmesiydi. İnşaat mühendisliği eğitimi almıştım ve toprağın mekanik özellikleriyle temelin sağlamlığı arasındaki ilişkiyle ilgili bir araştırma yapıyordum. Ama bu benim için yeterince çekici değildi, daha heyecanlı bir şeyleri araştırmak istiyordum ve pek çok arkadaşım yeni bir araştırma alanı aradığımı biliyordu. Büyük bir şans eseri yakın arkadaşlarımdan biri, memleketinden uzak bir yerde evlenecekti ve başkaları parti hazırlıkları ile meşgulken arkadaşım da, kütüphanenin yolunu tutmuştu. Kendisi zaten hücrelerle ilgiliydi ve tesadüfen, hücrenin ikiye bölünmesini anlamak için, mekanik prensiplerin uygulanmasına dair bir makaleyle karşılaştı. Küresel hücrenin yüzeyinde bir daralma nasıl oluşuyordu ve hücre nasıl ikiye bölüyordu? Arkadaşım bana üzerinde çalışmam gereken problemin bu olabileceğini yazdı . Dediğini yaptım ve hücrelerle embriyonlara bağlandım.

Hücre bölünmesindeki ilk tutkum deniz kestanelerinin embriyonlarıydı. Bunlar, yazın kolaylıkla deniz bilimleri istasyonlarından temin edilebilir ve büyük yumurtaları, hücre zarının mekanik özellikleriyle ilgili deneyler için uygundur. Sonra, denizkestanesinin gelişimi, hidranın yenilenmesi ve son olarak da tavuk bacağının oluşumuyla ilgili çalıştım. Hücreler bana mucizevi gözüktüler ve hâlâ da öyleler.

Ancak hücrelerin gizli yaşamıyla ilgili ne kadar şey gerçekten anlaşılabilir ki? Bu kitapta hücrelerle ilgili temel soruları cevaplamayı ve hücrelerin nasıl işlediklerini açıklamayı umut ediyorum. İnsan vücuduna odaklanacağım, buna rağmen bakteriden kurtçuklara ve sineklere kadar birçok farklı organizma bile insan hücrelerinin davranışlarını anlamak ve üzerine çalışmak için paha biçilmez modeller olur. Ancak zeki olan biri hücrelerin neredeyse her zaman onun beklentilerini aşacak sonuçlar vereceğini bilir.

Neredeyse tarif edilemeyecek derecede küçük olduğunuzu, örneğin, gerçekten de çok küçük olan su molekülünden daha büyük olmadığınızı düşünün: Bir bardak sudaki molekül sayısı, bütün okyanuslardaki suyun sığacağı bardak sayısından fazladır. O kadar küçüksünüz ki, vücudu oluşturan milyarlarca hücrenin birine fark edilmeden girebiliyorsunuz. Hücreye yaklaşınca size devasa görünür ve daha da yakınlaşınca hücre zarıyla çevrelendiğini görürsünüz. Hücre zarında içinden geçebileceğiniz küçük delikler ve ayrıcalıklı moleküller için özel olanlar görünür. Ayrıca çıkışlar da vardır; mesela sodyumun sürekli hücreden dışarı pompalandığı çıkışlar.

Hücreyi çevreleyen yağlı hücre zarındaki bu deliklerin birinden girdiğinizde, kendinizi içeride bulursunuz. Burada mil-

yonlarca molekül içeren olağanüstü kalabalık bir dünya vardır – hücrenin içindeki işçiler olan proteinler ve ayrıca bazı şekerler ve yağlar – ve olağanüstü bir hızla etrafta hareket ederler . Ayrıca hepsini bir arada tutan birçok hücre zarının yanı sıra, filamentler ve mikrotübüller de bulunur. Filamentler ve tübüller, uzun şekiller yapan proteinlerden oluşturulurlar. Karşılaştırmak gerekirse, orada bulunmanın size vereceği his, devasa bir futbol maçı kalabalığında yalnız kalmak gibidir. Kaos gibi görünür ama değildir.

Binlerce farklı protein, hangi işi yapmaları gerektiğini keşfetmek için koşuştururlar. Proteinler karmaşık bükülmüş zincirlere benzeyen aminoasitlerden oluşur; sıra dışı şekilleri vardır; bazı molekülleri yok eden ve diğerlerini yapılandıran makineler gibi hareket ederler. Bunu yaparlarken akrobatlar gibi şekilden şekle girerler. İyi tübülleri tren rayı gibi kullanan motor proteinlerinin, bazı küçük parçacıkları hücre içinde hareket ettirdiğini de görebilirsiniz. Protein sentezleri özel bir önem taşır; genlerden gelen haberciler, aminoasit yapı taşlarının doğru sırada birleştirilmesini sağlar. Bunlar daha sonra proteinlere karmaşık şekillerini verecek olan uzun zincirler halinde birer birer birleştirilir.

Bu aktivite için kullanılan enerjinin çoğu, etrafta dolaşan ve kullanılmayı bekleyen yerel enerji birimi ATP, yani adenozin trifosfattan temin edilir. Silindir şeklindeki mitokondrilerde, glikozun yakılmasıyla oluşan enerji kullanılarak ATP üretilir ve büyük bir sosisi andıran bu silindirlerden bir sürü ATP dökülür.

Hücre içinde ileri gittikçe, çekirdeğin çevresindeki özel moleküller için giriş ve çıkışları olan zarı görürüz. Çekirdeğin içine girdiğinizde ise çok uzun, yoğun bir lif topluluğuyla

karşılaşırız: genlerin DNA'sını içeren kromozomlar. Bazı bölgelerde faaliyet vardır: Genler başka proteinlerin yapılanması için iletiler üretmek amacıyla protein makinesi tarafından okunurlar. Genler pasiftir ve kodları protein için okunurken hiçbir şey yapmazlar. Kromozomda da ilerlersek, orada binlerce gen olduğunu görürüz.

Şimdilik, biraz şaşkınlıkla beraber, tek bir hücrenin mekanizmasının nasıl karmaşık olduğuyla ilgili fikir edinmenin başındasınız. Oysa, tek bir hücre bütün yaşamın temeli ve her birimizin vücudunda onlardan milyarlarca var. Bu kitapta bu gizemi, gücü ve her şeyden önemlisi de hücre topluluğumuzun katıksız zekâsını çözmeye çalışacağım.

Öncelikle bu hücre topluluğunun nasıl keşfedildiğine bakacağız.

2. Keşif

Bilim yaşamın olgularını nasıl anlaşılır kıldı?

Antik çağlarda, ölümle yaşamın basit açıklamaları, doğruyla yanlışın pratik kuralları ve sistemleri temel olarak dini inançlara bağlıydı, böylece sayısız nesle aktarıldı. Bunlar, birçok farklı kültürde mit, efsane, geleneksel şarkılar ve danslar, yasalar ve dil formlarında ifade edildi. Daha sonra, Yunanlılar geldi. Hücrelerle ilgili hiçbir şey bilmiyorlardı; ama özellikle sağlığımız kötüye gidip hastalandığımızda, yaşamı anlamayı denediler .

Bilimin kökenleri, Antik Yunan'a kadar uzanır– Yunanlar, kanıt ve mantık kavramlarıyla dünyanın doğasını anlamayı deneyen tek toplumdu. Çinliler gibi diğer toplumların mükemmel teknolojisi vardı; ama bu teknoloji bilime dayalı değildi. Antik Yunanlılar biyolojide pek iyi değillerdi; çünkü sağduyularına dayanan görüşleri, bilimsel açıklamalarla çatışıyordu ve yaşamın hücrelere dayandığı fikrini düşünemediler. Ancak Aristoteles mantıkta, Euclides matematikte, muhtemelen en muhteşem bilim insanı olan Arşimet de kaldıraçların, özgül

ağırlıkların ve yüzen maddelerin fiziğinde büyük gelişme kat etti. Antik Yunanlıların bazıları atomcuydu ve dünyanın küçük parçacıklardan oluştuğuna inanıyorlardı. Bu, Aristoteles'in reddettiği bir fikirdi. Aristoteles, özün kesintisiz olduğuna inanıyordu.

O dönemde yaşayan Yunanlar her şeyin dört elementten oluştuğuna inanırlardı: toprak, ateş, su ve hava. Bu inanca göre, insan vücudunun yapısı ve işleyişinin, salgı denilen dört öze – kara safra, sarı safra, balgam ve kan – dayandığı kuramını geliştirdiler. Antik dönemdeki Yunan ve Romalı fizikçilerin ve filozofların benimsediği fikre göre, bütün rahatsızlıklar ve hastalıklar bu dört salgıdan birinin aşırı ya da eksik salgılanmasının sonucuydu. Milattan önce 400'lü yıllarda Yunanistan'da yaşayan Hipokrat, bu kuramı geliştirdi ve hastalıkların sebeplerinin daha mistik olan açıklamalarını ilk reddedenlerden oldu.

Hipokrat'tan bu yana, dört sıvı kuramı, 18. yüzyıla kadar insan vücudunun nasıl çalıştığıyla ilgili en yaygın kabul gören görüş olarak kalmıştır. Temel olarak, kişi sağlıklıyken salgılar dengede tutuluyordu. Yunanlar, Romalılar ve klasik felsefeyi benimsemiş Batı uygarlığı, bu salgılardan her birinin kişilerin beslenmeleri ve faaliyetlerine bağlı olarak vücutta çoğalıp azaldığına inanıyordu. Bir insanda bir salgı fazla üretilirse, o kişinin karakteri ve neticesinde de sağlığı etkileniyordu. Bu, doktorların 2000 yıl boyunca hastaları istenmeyen salgılardan kurtarmak için kanlarını akıtmasına neden oldu – hiçbir faydası olmayan bu uygulama, belki de plasebo[1] etkisi yaratarak hastalara yardımcı oldu.

1 İng. placebo İlaçlara özgü farmasötik biçimlere sokulan fakat gerçekte ilaç olmayan etkisiz bir madde. (E.N.)

Yaşamın kökeniyle ilgili olarak, bazıları yaşamın sudan, bazılarıysa havadan geldiğini düşünmüştür. Yunan filozof Empedokles, bitkilerin ve hayvanların dünyanın içinden dışarı doğru şekilsiz parçalar fırlatan ateşin eylemi sonucunda ortaya çıktığını ve bunlardan bazılarının da insanoğlunu oluşturduğunu düşünür. Bütün bu fikirler, yaşamın canlı organizmaları etkinleştiren bir yaşamsal güç olduğu düşüncesinden türetilmiştir. Bu, daha sonraları Hıristiyan kilisesinin görüşüne de tamamen uymuştur: Tanrı, İncil'de belirtildiği gibi, yaşamı yaratmıştır. Bazı görüşler batıda 17. yüzyıla kadar pek değişmemiştir. Mikroskop icat olmasaydı, muhtemelen hâlâ bu fikirleri destekliyor olurduk.

Çin'den gelen ve halen akupunkturun modern kuramları arasında olan diğer bir antik görüş, vücutta meridyen denilen, görünmez kanallarda dolaşan gezici bir enerji ya da yaşam gücünün (chi ya da ki) var olduğu düşüncesine dayanır. Bu kurama göre, bütün hastalıklar insanda chi'nin akışının bozulmasından kaynaklanır. Akupunktur noktalarının, bu meridyenler üzerinde olduğu ve enerji akışının değiştirilerek, çeşitli hastalıkların iyileştirilebileceği bölgeleri temsil ettiği iddia edilir.

Hücreler, sırlarını saklamakta şaşırtıcı derecede iyiydiler.

Yaklaşık 2000 yıl önce, camın icadından sonra, bazı Romalılar onun içinden bakmaya ve şaşırtıcı özelliklerini test etmeye başladılar. Bu kadar katı olup da ışığın geçmesine nasıl izin verebiliyordu? Saydam camın farklı şekilleriyle deneyler yaptılar, birinin ortası kalın, kenarları inceydi ve eğer bu "lens"lerden biri objenin üzerine tutulursa, obje daha büyük gözüküyordu. Ancak bunlar, İtalya'da gözlük yapımcıları bu lenslerden gözlük üretmeye başlayıncaya dek, yani 13. yüzyılın sonuna kadar, pek kullanılmadı.

Aslında sadece büyüteç olan ilk basit "mikroskopların", bir objenin boyutunu yaklaşık 10 kat büyütebilen tek bir lensi vardı. Bu, bir hücreyi görmek için yeterli değildi, buna rağmen pireleri ve diğer küçük böcekleri izlemek için kullanılması şüphesiz ilgi çekiciydi. Ancak daha sonra, 1590 yılı civarında, önemli bir adım atıldı ve iki Hollandalı gözlük yapımcısı, birçok lensi bir tüpün içine koyarak önemli bir keşif yaptı. Tüpün sonunda duran nesne, herhangi basit bir büyütecin başarabileceğinden çok daha büyük gözüktü. Böylece ilk bileşik mikroskobu icat etmiş oldular. Artık bir hücreyi görme ihtimali vardı.

Her ne kadar neye baktığını anlamamış olsa da, 1665 yılında, hücreyi ilk gören ve ona bu ismi veren kişi, Robert Hooke'tur. Hooke, çocukken olağandışı hızlı öğrenme yeteneğine ve etkileyici mekanik cihazlar yapmasını mümkün kılan bir el hünerine sahipti. Londra'daki Westminster Okulu'nu bırakıp, Oxford'daki Christ Kilisesi'nde yoksul bilim insanlarının arasına katıldı. Astronomi, biyoloji, fizik ve mimariyi de kapsayan birçok alanda başarılı oldu ve enstrüman yapma yeteneği ona iyi bir itibar kazandırdı. 1663'te Londra Kraliyet Cemiyeti'nin [Royal Society of London] üyesi ve daha sonra da başkanı oldu.

Yaklaşık kırk yıllık bir sürece yayılan araştırmalarını yayınlayan Hooke, sürekli olarak bütün doğayı birbirine bağlayabilecek tutarlı ve temel bir prensibin arayışı içindeydi ve kendi ifadesiyle Büyük Birleşik Kuram'ı [Grand Unified Theory] geliştirmeyi umut etmişti. Bütün evrenin kutsal bir zekânın ürünü olduğuna inanan Hooke, doğanın büyük genel prensipler içerdiğini bir aksiyom olarak kabul etti. Tanrı'nın kendi büyük tasarımı içinde tutarsız olabileceği düşünülemezdi. İnsan zekâsı da Tanrı'nın tasarımıyla ilişkili olduğuna göre,

anahtarın insanın ulaşabileceği bir yerlerde olması gerekiyordu. Kepler'in de söylediği gibi, bilim Tanrı'nın düşüncelerini ondan sonra düşünmekti.

Hooke, kendi bileşik mikroskobunu geliştirdi. Çok keskin bir çakıyla mantardan ince kesitler alıp bunları mikroskobun altında incelediğinde, hücre duvarını ve içlerindeki boş alanları gözlemledi. Kendisine manastırdaki rahiplerin hücrelerini hatırlattığı için, Latincede küçük oda anlamına gelen "cella" kelimesinden yola çıkarak, onlara hücre [cell] adını verdi. Ancak Hooke'un gördüklerinin ne olduğuyla ya da onların ne işe yaradıklarıyla ilgili hiçbir fikri yoktu. Hücrelerin bitkinin içindeki sıvı akışı için kanallar olduğunu düşündü. Hooke'un gözlemlerinin yayınlanmasından 6 yıl sonra, Londra Kraliyet Cemiyeti'ne bitkilerin kalın duvarları olan hücrelerden oluştuğunu gösteren iki bilimsel makale daha ulaştı ve başka bilim insanlarının imzalarını taşıyan bu makaleler, ilk keşfi kimin yaptığıyla ilgili anlaşmazlığa sebep oldu.

Hooke'un Ocak 1665'te kitapçılarda boy gösteren Micrographia'sı ilk hücre çizimlerinin yanı sıra, sayısız küçük yaratığın taslaklarını da içeriyordu. Samuel Pepys kitabı okurken saat sabahın 2'sine kadar koltuğundan kalkamamış ve eseri, "hayatım boyunca okuduğum en yaratıcı kitap" diye nitelendirmişti. Micrographia, modern dünyayı en çok biçimlendiren kitaplarından biriydi.

İlk kez bir hayvan hücresi gördüğüne inanılan kişi, mikroskobun gerçek babası olan Anton Van Leeuwenhoek'tur. Leeuwenhoek, kendi kendini eğitmiş biriydi, hiç üniversiteye gitmemişti; ama zamanla en muhteşem mikroskop uzmanlarından biri oldu. Leeuwenhoek 1648'de, yani 16 yaşındayken, ticaret öğrenmek için Amsterdam'a gitti ve kalitelerini belir-

lemek amacıyla kumaşların ipliklerini saymak için büyütecin kullanıldığı bir manifaturacı dükkânında çırak oldu. Manifaturacıların büyüteci kullanım fikrini geliştirerek, ilk basit mikroskobu yaptı. Hooke'un Micrographia'sından yaşayan objelerin mikroskopla incelenmesine dair ilham almış gibi görünüyordu. Bir objeyi neredeyse olduğundan 300 kat büyük gösterebilecek kadar büyük kavisler çizen küçük lensler elde etmek için yeni aşındırma ve cilalama metotlarını kendi başına öğrendi ve ardından mikroskobu kullanarak, 1670'te suda yaşayan mikroskobik hayvancıkları [animalcule] keşfetti. Bunlara hareket eden tek hücreli organizmalar dâhildi; ama Leeuwenhoek'in bunlardan bazılarının hücre olduğuyla ilgili hiçbir fikri yoktu, sadece küçük ve canlı olduklarını biliyordu. Tarihteki ilk bakteri resmi, 1683'te Philosophical Transactions of the Royal Society adlı bilimsel yayında kendine yer bulan Leeuwenhoek'in çizimidir.

Görülen ilk hayvan hücresi, kan hücreleriydi. 1673'te Leeuwenhoek, kendi elinden biraz kan aldı ve kanın küçük yuvarlak küreciklerden oluştuğunu fark etti. Bütün hayvanların özünün bu küçük küreciklerden oluştuğuna inanmaya başladı. Bunlar, katı dokulara hiçbir şekilde uygulanamaz göründükleri için Leeuwenhoek'in vücudun kan hücreleri gibi küçük küreciklerden oluştuğu hakkındaki kuramı, büyük ölçüde kabul görmedi. Daha popüler bir fikir ise, liflerin insan vücudunun temel yapıtaşı olduğuydu ve neredeyse gelecek bir yüzyıl boyunca hücreleri anlamakla ya da keşfetmekle ilgili ilerlemeler olsa da, bunlar çok önemsizdi.

19. yüzyılın başında birçok bilim insanı, biyolojik yapıları incelediler ve René Dutrochet Fransa'da 1820'lerde tıp okuduktan sonra embriyonlarla ilgilenmeye başladı. Sümüklüböce-

ğin beynini incelerken, bazı hücreleri epey büyük oldukları için oldukça net gördü, böylece gerçek bir vücut hücresi, Hooke'un gözlemlerinden yaklaşık 160 yıl sonra ilk kez incelendi. Ancak, büyük problemler aynı kaldı. Dutrochet, tıpkı Leeuwenhoek tarafından tarif edildiği gibi, durgun suda hareket eden küçük hayvancıkları gözlemledi ve özellikle onların bitmeyen hareketliliğiyle ilgilenmeye başladı. Bunun, ünlü ve anlaşılması zor "yaşamsal güç"ün doğrudan bir ifadesi ve dolayısıyla, onu incelemenin yollarından biri olabileceğini düşündü. Dutrochet 1824'te açık bir şekilde şöyle yazdı: "Yaşam, fiziksel düzen söz konusu olduğu müddetçe hareketten başka bir şey değildir ve ölüm de, bu hareketin kesilmesidir." Dutrochet, yeni küçük küreciklerin eskilerinin içinde şekil aldığına inanıyordu ve aynı anda oluşabilecekleri fikrini kabul etmedi.

Bir diğer Fransız Jean-Francois Raspail, ki Fransız cumhurbaşkanlığı için de bir kez aday olmuştu, hücrelerin temel olduğuna ikna olmuştu ve Dutrochet gibi yeni hücrelerin, mevcut olan hücrelerin içinde oluştuğuna inanıyordu. Raspail'in aforizmalarından ikisi etkileyicidir: "Bana, yaşam bahşedilen bir organik kabarcık ver ve ben de sana, düzenli dünyanın tamamını geri vereyim." ve "Omnis cellula e cellula" – yani her hücre, başka bir hücreden oluşur. Bu yaşamın temelinin keşfiydi, büyük ilerlemeydi; ama yine de birçok eksik vardı. 1832'de Belçikalı bir politikacı ve amatör bilim insanı olan Henri Dumortier, bir bitkideki hücrelerin bölünerek çoğalmasını gözlemlese de, yeni hücrelerin nasıl oluştuğu bilinmiyordu. Dumortier, uç hücreler komşularından daha çok büyüyünce, bölme duvarının oluştuğunu ve bunları ikiye böldüğünü gözlemlemişti. O dönemin politikacılarının temel biyolojiyle ilgilendiğini bilmek güzel.

Hücreye bakış açısı, 19. yüzyılın başında temel olarak küre-cik bazlıydı ve bu küreciklerin içinde ilginç hiçbir şey bulunmadığı kabul ediliyordu. Oysa Leeuwenhoek geçmişte, 1682'de morina ve somon balıklarının kan hücrelerinin içlerinde bir yapı gördüğünü rapor etmişti. Bu, işlevinin ne olduğunun anlaşılması için 20. yüzyıla kadar beklenmesi gereken çekirdekti. Bu yapıya çekirdek ismi 1831'de Scot Robert Brown tarafından verildi; Brown, bu yapının önemli bir işlevi olduğundan emindi, ama bunun ne olduğuyla ilgili bir fikri yoktu.

Hücre kuramının gelişimi, bütün yaşamı boyunca dindar bir Katolik olan Alman fizyolojist Theodor Schwann'dan önemli ölçüde etkilenmiştir. İlk araştırması sinir ve kas dokuları üzerineydi ve mikroskopla yaptığı gözlemler sonucunda, kendi ismini alıp Schwann hücreleri olarak anılan birçok sinir hücresini kaplayan gözenekli, yağlı kılıfı keşfetti. Yaşamsal güçlerle ilgili geleneksel, daha doğrusu mistik bakışı tamamen terk ederek yaşamı, fizik ve kimya temelinde açıklamaya çalıştı. 1837 yılında, Schwann ile bir botanikçi olan Matthias Schleiden akşam yemeği yerlerken, sohbetlerinin konusu bitki hücrelerinin çekirdekleriydi. Schleiden, hobi olarak mikroskopla bitkileri inceleyen bir avukattı. Schwann, bitki hücrelerindekilere benzer yapıları, omurgalıların embriyonlarında da gördüğünü hatırladı ve hayvanlardaki hücrelerle bitkilerdekilerin bağlantısının önemini bir anda fark ettiler. İşte bu "hücre kuramı"nın gerçek başlangıcıdır.

1838'de Schleiden, bir bitkinin her yapısal öğesinin hücrelerden ya da onların ürünlerinden oluştuğunu öne sürdü. Bir sonraki yıl, Schwann da "Bitkiler ve Hayvanların Yapı ve Büyüme olarak Uygunluğu üzerine Mikroskobik İncelemeler" [Microscopic Investigations on the Accordance in the Struc-

ture and Growth of Plants and Animals, 1839] adlı çalışmasında, hayvanlar için benzer bir sonucu ayrıntılı olarak sundu. Schwann, bütün dokuların temel parçalarının hücrelerden oluştuğunu belirtiyordu. Schleiden ve Schwann'ın ulaştığı sonuçlar, hücre kuramının resmi formülasyonu olarak kabul edilir; yüzyılı aşkın bir süre sonra Watson ve Crick'in adları nasıl DNA'nın yapısıyla birlikte anılıyorsa, Schleiden ve Schwann da hücre kuramıyla birlikte anılmayı hak etmektedirler. Ancak Schleiden ve Schwann, hücrelerin nasıl çoğaldığı hakkında korkunç hatalar yapmışlardı.

Karşılaştıkları problem düşünmeye değerdi. Eğer bir mikroskobunuz varsa, hücrelerin nasıl oluştuğunu görmek için nereye bakardınız? Kolayca bulunabilecek hayvanlarda, bakılabilecek belli bir yer yoktu. Embriyonun gelişimini izlemek, çok iyi bir başlangıç olabilirdi; ama öncelikle bütün vücuttaki hücrelerin tek bir hücreden, yani yumurtadan, hücre bölünmesiyle meydana geldiğini bilmeliydiniz. Schwann ve Schleiden bunu bilmiyorlardı; bu durum, bir süre daha fark edilmeyecekti. Ancak Schleiden'a göre, hücrelerin oluşumunun ilk evresi, hücrenin dışındaki boşlukta kristalleşmenin sonucunda bir çekirdeğin oluşması ve bu yoğun materyalin kademe kademe yayılarak, yeni hücreyi oluşturmasına dayanıyordu. Schwann'a göre de yeni hücrelerin oluşumu, hücrelerin arasındaki boşlukta, bir taneciğin etrafında kristalin birikmesiyle başlayan bir tür kristalleşmeye dayanıyordu.

Dumortier'in 1832'de Conferva adı verilen uzun lifli bir yeşil suyosununun uç hücrelerinde, hücrelerin bölünerek çoğalması üzerine yaptığı gözlemleri ya bilmiyorlardı ya da görmezden gelmişlerdi. Hayvan hücrelerindeyse, 1841'de Alman bilim insanı Robert Remak'ın tavuk embriyon hücrelerinin

bölünmesi üzerine yaptığı gözlem çok büyük önem taşıyordu. Bu, Schwann ve Schleiden'in modelinin bir eleştirisiydi. Remak tarafından yapılan bir diğer önemli gözlem ise, kurbağa yumurtasının bir dizi bölünmenin sonucunda embriyon hücrelerini oluşturmasıydı. Buna ek olarak, tümörlerin normal hücrelerin bölünmesiyle oluştuğunu söyledi.

Alman doktor Rudolf Virchow 1859'da kaleme aldığı yazısında, yaşam hakkında çok önemli bir görüş önerdi: "Her hayvan, yaşamın karakteristiklerine sahip yaşamsal öğelerin bir toplamıdır... Bundan çıkarılacak sonuç şudur: bireysel olarak nitelendirilen önemli organizmaların oluşumu, bir tür sosyal anlaşma veya topluma benzetilmelidir. Bu yapıyı oluşturan çok sayıdaki öğe, kendi özel etkinliklerini yürütür ve diğer ögelerden etkinlik için uyarıcı alsa da, görevleri kendi güçlerini kullanarak yerine getirir; ama aynı zamanda birbirine bağımlıdır." Bu, bir hücreler topluluğu olduğumuz görüşünün ilk kez ifade edilişiydi. Virchow, hücrelerin diğer hücrelerden geldiğini de vurgulamıştır ve yeni hücre oluşumu henüz tam olarak anlaşılmamış olsa bile, 1858'de Raspail'den çalınmış olabilecek omnis cellula e cellula (her hücre daha önce var olan bir hücredendir) aforizması, dokunun oluşumu kuramının temeli oldu. Kurbağa yumurtasının gelişimi gözlemlendiğinde bu daha da net bir hale geldi; yumurta bölündüğünde, birçok hücrenin oluştuğu ve bunlardan bazılarının gelişerek kas ve damar hücreleri olduğu anlaşıldı.

Ancak, sinirlerin de bir tek sinir hücresinden oluştuğunu kavramak kolay değildi; zira, sinirlerin en uzun uzantıları olan aksonlar, bir metreden daha uzun olabiliyordu ve hayvanlarda yaygın olarak gözlemlenen küçük yuvarlak hücrelerle, bunlar arasında çok az benzerlik vardı. O zamanlar sinir hücrelerinin

gövdeleri ve çok sayıdaki uzantısı arasındaki gerçek ilişkileri belirleyebilmenin imkânsızlığından dolayı, sinir sisteminin üç boyutlu yapısını yeniden yapılandırma denemeleri boşa çıktı.

İtalyan doktor Camillo Golgi, 1873'te sinir hücrelerini boyayıp siyaha çevirmek için bir teknik geliştirerek bir çığır açmış oldu: "Artık kör biri bile", dedi Golgi, "takip edebilmek ve inceleyebilmek için tek bir sinir hücresinin ve uzantılarının tam içeriğini görebilecek." Siyaha boyanmış uzun aksonların devasa bir ağ oluşturduğuna ve sinirsel uyarıların bu ağ üzerinden yayıldığına inanıyordu. Ne var ki sürempresyon [bir fotoğrafın, başka birinin üstüne bindirilmesi] nedeniyle oluşan hayali ağ ve birbirinden tamamen farklı hücrelerin aksonlarının kenetlenmesi, onu yanıltmıştı.

1880'lerin ikinci yarısında her şey hızla değişti. Ekim 1886'da İsviçreli embriyolog Wilhelm His, sinir hücresinin gövde ve uzantılarının bağımsız bir birim oluşturduğunu savundu. Sinir sistemi, diğer dokular gibi, etkileşimleri sürekliliktен çok, temasla gerçekleşen anatomik ve fonksiyonel olarak bağımsız hücrelerin toplamı olarak değerlendirilmeye başlandı. Sinir hücresi kuramının kesin kanıtı, ancak 1930'larda sinir hücrelerinin arasındaki sinaps adlı bağlantı noktalarını tanımlanmasına imkân veren elektron mikroskobunun gelişinden sonra elde edilebildi.

Hücrelerin yapısı gittikçe önemli bir konu haline geldi. Hayvan ve bitki hücrelerindeki çekirdek daha iyi tanımlandı, gerçi kimse genleri içerdiğini bilmiyordu. Bunu anlamanın yolu, hücre bölünmesini daha iyi anlamaktan geçiyordu. Hem bitki hem de hayvanlarda, hücre bölünürken çekirdek zarının çözüldüğü ve hücrede iğ ipliği şeklinde bir yapının oluştuğu göz-

lemlendi. Hücrenin merkezinde, bu iğ ipliğin üzerinde tanecikli bir madde toplanıyordu ve daha sonra bunlar, gelecekteki çocuk hücrelere doğru hareket ediyordu. Ardından hücreyi ikiye bölen bir büzülme gerçekleşiyor ve çekirdek, iki yeni çocuk hücre olarak tekrar şekilleniyordu.

Eksen üzerinde toplanan bu madde, kalıtımımızın ilk izlerini içeriyordu ama kim bunun farkına varabilirdi ki! 1870'lerde, bu maddenin farklı boyutlardaki küçük çubuklardan meydana geldiği, her birinin ikiye bölündüğü ve bu çiftlerden her birinin gelecekteki çocuk hücrelere gittiği anlaşıldı. Bu çubuklar, kromozom olarak adlandırıldılar. Leiden'de zooloji profesörü olan Edouard van Beneden, bir parazit kurdun üzerinde çalışırken bunun çok az kromozomu olduğunu ve bazı türlerin sadece 2 kromozoma sahip olduğunu gördü. Böylece, hücre bölünmesi ya da daha sonra adlandırılacağı haliyle mitoz (eşeysiz) bölünme sırasında, kromozomların davranışını kolayca takip edebildi. Kromozomların boydan boya bölündüğünü ve çiftlerden her birinin çocuk hücrelere gittiğini onayladı. Bu süreçte, cinsel farklılıkların nasıl belirlendiği hakkında çok temel bir özelliği keşfetti.

İnsanlar gibi cinsel anlamda üreyebilen hayvanlarda, kromozomların yarısı anneden yarısı babadan gelir. Bu döllenmede gerçekleşir, insanlarda her ebeveyn 23 kromozom verir, yani döllenmiş yumurtada ve vücut hücrelerimizde 46 kromozomumuz vardır. Van Beneden, her hücresinde sadece 2 kromozom olan bir hayvanla çalıştı ve bunlardan birinin spermden, diğerinin yumurtadan olduğunun farkına vardı. Yumurta ve sperm sadece birer kromozoma sahiptir ve sperm yumurtayı döllediğinde, yumurtanın iki kromozomu olur ve bu da hayvandaki bütün hücreleri oluşturur. Ancak, o zaman nasıl her

hücresinde iki kromozom olan bir yetişkin tek kromozomlu sperm ve yumurtayı oluşturur? Bu, yumurta ve sperm gelişirken, kromozom sayısının ikiye bölünmesinden kaynaklanır; buna da mayoz [eşeyli] bölünme denir. İki hücre bölünmesi geçirirler; ilkinde kromozom sayısı iki katına çıkarken, ikincisinde kromozom sayısı yarıya iner. Mayoz, genetiğin temel özelliğidir ve insanlarda yetişkin hücrelerdeki 46 kromozom sayısını, sperm ve yumurtada 23'e indirir.

O dönemde henüz çözümlenmemiş temel problemlerden biri, karakter özelliklerinin ebeveynden çocuklara nasıl geçtiğiydi. Bu, ilk kez 1859'da yayımlanan ve doğal ayıklanmaya dayanan evrim teorisinde, Charles Darwin için özel bir problem teşkil ediyordu. Ayıklanmanın etkilediği çeşitlilik nasıl meydana geliyordu? Hücrelerle ilgili hiçbir şey bilmeyen Darwin, embriyonu oluşturan maddenin, ebeveynlerin vücutlarındaki tüm parçalardan geldiğine inandı. Bu, daha sonra pangenez [pangenesis] olarak adlandırıldı. Darwin'in kuzeni Francis Galton, pangenez kavramına karşı çıkarak, özel bir maddenin, bir şekilde nesilden nesle aktarıldığını öne sürdü.

Gregor Mendel, genetik bilimine ilişkin temel bir anlayış ortaya attı. Bu biraz karışık bir öyküdür; bunun tek nedeni de Mendel'in keşfinin ihmal edilmesi değildir, Mendel'in kendisi de bunun önemi hakkında net bir fikre sahip değildir. Mendel'in Brno'daki manastırın bahçesinde bezelyeler üzerine yaptığı deney, Brno doğa tarihi dergisinde 1866'da yayınlandı ama çok az ilgi çekti. Mendel, bezelye tohumlarının karakterlerinin -yuvarlak ya da köşeli, sarı ya da yeşil oluşlarının- neredeyse parçacıklar gibi, kalıtım yoluyla devralınan özellikler olarak düşünülebileceğini göstermişti. Ancak bazı özellikler, baskın bir karakter tarafından maskelendiğinde her zaman or-

taya çıkmıyordu. Uzun ve kısa bitkiler çaprazlandığında, yavruları hep uzun oluyordu ve bu yavrular çaprazlandığında üçte biri kısa, diğerleri uzun oluyordu. Tabii ki henüz genlerden eser yoktu.

Wurzburg Üniversitesi'nden Theodor Boveri, van Beneden'in kromozomlar üzerine araştırmalarını genişletti ve onların gelişim sırasında yapılarını koruduklarını gösterdi. Onların bağımsız varlıklar olduğu sonucuna vardı. Eğer bir denizkestanesinin yumurtasına birden fazla sperm girerse, döllenmiş yumurtada çok fazla kromozom olduğunu ve embriyonun anormal hale geldiğini buldu. Boveri, kurtçuklar ve denizkestanelerinin kromozomlarını inceleyerek, kromozomların bölünme sırasında bir hücreden başka bir hücreye geçtiğini gözlemledi ve böylece kalıtımın taşıyıcıları olabileceği sonucuna ulaştı. 1902'de Boveri, kendi geliştirdiği kromozomların bireyselliği kavramıyla Mendel'in ortaya attığı kalıtımı kontrol eden faktörler arasındaki ilişkiyi çok vakit kaybetmeden görebildi.

Boveri, onları henüz adlandırmamasına rağmen genlerle ilgileniyordu. Gen teriminin tuhaf bir kökeni vardır. Hugo de Vries, 1889'da kalıtımın en küçük parçacığı için 'pangene' sözcüğünü uydurdu ve Wilhelm Johannsen de bunu 'gen' olarak sadeleştirildi. 1908'de Cambridge'li bir zoolog olan William Bateson, kalıtım ve çeşitlilikle ilgili şunları yazdı: "Böyle bir sözcüğe öylesine büyük bir ihtiyaç var ki! Eğer bir isim uydurmak zorundaysak bu, "genetik" olabilir."

20. yüzyılın ilk çeyreğinde genin varlığını gerçekten kanıtlayan kişi, Amerikalı Thomas Hunt Morgan oldu. Morgan, gelişim biyolojisi alanında çalışıyordu ama çok az ilerleme kat etmişti. Meyve sineği olarak bilinen Drosophila melanogas-

ter üzerinde incelemeler yapmış ve bu sineklerden birinde, anormal beyaz göz karakteristiğini fark etmişti. (Bu sineklerin gözleri normalde kırmızı olur.) Morgan daha sonra bunun, sineğin cinsiyetiyle bağlantılı olduğunu ortaya koydu. Çok geçmeden üç tane daha cinsiyete bağlı karakteristik buldu ve belirli bir kromozomun, bir genin bu özelliklerden sorumlu olduğunu gösterebildi. Genler açıkça kromozomlardaydı ve böylece genetiğin temelleri atılmış oluyordu. Kromozomlar, karakteristik özelliklerin ebeveynlerden çocuklara geçebilmesinin tek yoluydu. Meyve sineği hem genetik hem de gelişim için önemli bir model sistemi oldu ve Morgan, 1933'te Nobel Ödülü'ne layık görüldü.

Ancak, genin doğası halen bilinmiyordu. Konu üzerine çalışanların birçoğu, proteinden yapıldığını düşünüyordu. 1920'lerde bakterilerde çoğalabilen virüslerin keşfi, bu görüşü doğruladı, zira virüsler yüzde 90 proteinden oluşuyordu. DNA'nın kalıtımsal madde olduğunun bazı kanıtları 1928'de keşfedildi. İngiliz sağlık memuru ve genetikçi Fred Griffiths, zatürreye sebep olan bakteri üzerinde çalışıyordu ve bunun iki formunu buldu: farelere enjekte edildiğinde hastalığa neden olan tehlikeli tür ve hiçbir şekilde zarar vermeyen tür. Tehlikeli olan tür de ısıtıldığında zararsız hale geliyordu. Ancak ısıtılmış olan tehlikeli türün, zararsız olan türle birlikte enjekte edildiğinde yine zatürreeye neden olduğunu keşfedince Griffiths, buna çok şaşırdı. Isıtılmış olan tehlikeli tür, öldürücü özelliğini zararsız olan türe bir şekilde devrediyordu.

Birçok farklı bilim insanın da bu aktarılan faktörü tespit etmesi yaklaşık 15 yıl aldı; bu elbette ki DNA'ydı. O günlerde, bu tür bir faktörün protein olabileceği düşünüldüğünden bu, bir sürprizdi. 1944'te bakteriye bulaşan bir virüs üzerinde

yapılan deneylerde, DNA'nın kalıtımsal madde olduğu keşfedildi. Virüs sadece DNA ve protein içeriyordu ve bu da gösteriyordu ki, daha çok virüs üretmek için gerekli bilgiye sadece DNA sahipti. 1940'lardan sonra, bakterilerin karakteristiğini protein değil, bir nükleik asit olan aracının, yani DNA'nın değiştirebileceği anlaşıldı. Bazıları her şeye rağmen genlerin DNA'lardan oluştuğu konusunda şüpheliydi ama artık bundan şüphe duymayanlar da vardı. 1950'lerin başında Crick ve Watson'ın DNA'nın ikili sarmal yapısını saptaması ve kısa bir süre sonra da DNA'nın kendisini kopyalamak ve proteinleri kodlamak için kullandığı mekanizmanın keşfiyle birlikte, kalıtımsal materyalin DNA olduğu, yani protein olmadığı fikri sonunda onaylandı. Hücresel mekanizmanın molekül temeli, çözülmeye başlamıştı.

Kromozomların fonksiyonu anlaşılmıştı, ama mitokondrinin fonksiyonu 1950'lere kadar ortaya çıkarılamadı. Bu küçük yapılar, 19. yüzyılda bakteriler dışındaki bütün hücrelerde gözlemlenmişti; ama fonksiyonları bilinmiyordu. Bu yapıların ismi, onları ilk gören bilim insanlarına nasıl göründüklerini yansıtıyordu; Yunanca 'iplik ve 'granül' sözcüklerinden türetilmişti. Bu keşiften sonra uzun yıllar boyunca, mitokondrinin kalıtımsal bilgiyi aktardığına inanılmıştı. Bu yaygın ama yanlış bir inanıştı. 1950'lerde hücrelerden ayrıştırıldılar ve yapıları elektron mikroskobuyla belirlendi. Çok sayıda hücreyi açıp, elde edilen hücre bileşenleri karışımını bir santrifüjde döndürerek mitokondriyi ayrıştırmak mümkündü; zira hücredeki diğer yapılardan farklı yoğunluğa sahipti. Ayrıştırılmış mitokondri üzerinde yapılan biyokimyasal çalışmalarda, bunların hücrenin enerji merkezi olduğu ve burada birçok aktivite için ATP formunda enerjinin üretildiği anlaşıldı.

Hücreler üzerinde araştırma yaparken, biyokimyasal analiz için genelde çok sayıda aynı hücreye erişmek gereklidir; kan dışında, bunu canlı organizmalardan elde etmek çok zordur. Hücreleri incelemek için onları kültür ortamında yetiştirebilme yeteneği, kilit önemdedir. Bu teknikler 1890'larda başladı ve 1907'de, doku parçalarını üst üste haftalarca kültürleyebilmek mümkün hale geldi. Hücreler artık vücudun dışında da makul bir süre yaşayabiliyorlardı. İleride inceleyeceğimiz nedenlerden dolayı, ayrıştırılan ve kültür ortamına yerleştirilen çoğu hücre, yalnızca belirli bir süreliğine gelişecektir. Ancak, bazı çalışmalar için çok faydalı olan 'ölümsüz' hücre çizgileri vardır. Adını 1951'de rahim kanseri tedavisi gören Henrietta Lack'ten alan HeLa hücre çizgisi, bu türden bir çizgiydi. Hastanın dokusundan alınan örnekler, bir uzmana gönderilmişti ve uzman da kendisine ulaşan bu hücreleri başarılı bir şekilde kültürlemiş ve HeLa hücre çizgisini oluşturmuştu. Henrietta Lack, hücreleri bütün vücuduna yayılan tümör yüzünden öldü. HeLa hücreleri, gerçekten güçlü hücrelerdi ve daha birçok hücre kültürüne bulaştılar. Hücrelerdeki çocuk felci virüsünün gelişimi gibi, hücre davranışının birçok boyutunu incelemek için kullanıldılar ve 2 yıldan uzun bir süre boyunca yaklaşık 600.000 kültür, farklı laboratuvarlara yollandılar. Bir diğer önemli ilerleme, bir dokudan hücreleri, değişik tiplerine göre ayırabilmekti. İlk başta sayılar az olsa da, ayrıştırılmış hücreler sonradan kültür ortamına konularak çoğaltılabiliyorlardı. Uygun besinlerin bulunduğu kültür ortamına konan birçok hücre, karakteristiklerini korur: Sinir hücrelerinin uzantıları uzamaya devem eder, embriyonik kas hücreleri kendiliğinden kasılır ve katman şeklindeki hücre topluluğundan alınanlar yine katman şeklini alır.

Böylece hücre kuramı açıkça resmiyet kazandı. Yaşamın temel birimi olmasının yanı sıra, hücre organizmada hücre davranışının başkalaşımından kaynaklanan hastalık sürecinde de temel ögeydi. Belirli bir duruma neden olabilen anormalliklerin bulunabilmesi için dokuları mikroskop yardımıyla inceleyen patolojide olduğu gibi, modern hastalıkları hücresel temelde analiz edebilmek mümkün hale geldi. Hücre kuramı, biyolojik problemlere indirgemeci bir bakış açısıyla yaklaşmayı teşvik etti ve biyolojideki en genel yapısal paradigmaya dönüştü. Yaşamın birliği kavramını vurguladı ve 'temel yaşam birimlerinin cumhuriyeti' olarak organizma kavramını, yani hücreler topluluğu fikrini ortaya attı.

Bütün hücreler ortak bir atadan türer ve evrim yoluyla, temel ortak özelliklerini korurlar. Bunun getirdiği asıl avantaj, bir organizmadan elde edilen bilgi ve anlayışı kendimiz de dâhil, diğer organizmaları anlamak için kullanabilmemizdir. İnsanlar, hiç de elverişli bir denek değillerken, fareler, kurbağalar, sinekler, deniz kestaneleri, kurtçuklar ve bakteriler gibi diğer türler, harika imkânlar sağlarlar. Mesela bağırsağımızda yaşayan Escherichia coli bakterisi kolayca yetiştirilir, hızlıca ürer ve yaklaşık 4.300 farklı protein üretir: DNA kopyalanması ve protein sentezi gibi moleküler mekanizmalar hakkında bildiklerimizin çoğu E. coli bakterisi üzerinde yapılan incelemeler sonucunda elde edilmiştir. Meyve sineği gibi çok hücreli hayvanlar, embriyonik gelişimin moleküler temelinin yanı sıra, klasik genetiğin de temelinin atılmasını sağlamıştır. Kurbağalar, fareler ve tavuklar, omurgalıların embriyonik gelişimini anlamak için olmazsa olmazdır. Ancak burada yaşamı karakterize eden süreçleri mercek altına alırken, esas olarak insan hücrelerine odaklanacağız.

3. Nasıl Yaşarız

Hücreler nasıl çoğalır, düzeni sürdürür, gelişir ve ölürler?

Yaşamın ne olduğunu sadece hücrelerden öğrenebiliriz. Yaşamın kapsamlı bir tanımını yapmak gibi çok büyük bir işe girişmeden, yaşamın temel karakteristiklerini anlatıp inceleyeceğim. Bunlardan ilki, hücrelerin kendilerini kopyalayabilmesi, yani bir hücrenin büyüyerek iki yeni hücreye bölünmesi ve kendinden daha fazla hücre yaratması; ikincisi düzeni sürdürebilmeleri, böylece hücrelerinin içindeki hareket ve molekül sentezi gibi bütün aktiviteler için enerji üretebilmeleri; üçüncüsü gelişebilmeleri; sonuncusu ise ölmeleridir. Bütün bunların içinde zincir şeklindeki moleküllerin, DNA'ların ve proteinlerin anahtar öneme sahip olması şaşırtıcı ve beklenmedik bir durumdur.

Proteinler, hücrenin gerçek sihirbazlarıdır. Kromozomlardaki genleri oluşturan DNA'lar ise, her nasılsa daha az ilginçtir ama bir o kadar da önemlidir. Birazdan göreceğimiz gibi, protein yapımı için kod sağlayan da DNA'dır. Ancak, DNA'nın

temel ve eşsiz bir özelliği vardır: Hücrenin içindeki kopyalanabilen tek moleküldür. Kendisinin özdeş kopyasını hücre bölünmesinden önce oluşturur. Hücre içindeki bütün farklı proteinlerin doğasını belirleyerek, birçok hücre aktivitesini de etkin bir biçimde kontrol edebilir. Hücrelerimizin içindeki DNA, bir zar tarafından çevrilmiş basık bir disk olan çekirdekte bulunur.

Hücrenin çevresindeki zar çok incedir ve elektron mikroskobuyla sadece siyah bir çizgi olarak görülebilir, ama hücrenin sınırlarını belirler, böylece hücrenin içeriğini onu çevreleyen ortamdan ayırır. Hücre zarı, sadece bir bariyer değildir; birçok molekülü önlerken, bazılarının içeri kolayca girmesini ve çıkmasını sağlayan özel proteinler içerir. Hücrenin içine ve dışına belli molekül ve atomların taşınmasında, proteinleriyle aktif bir rol oynar. Besinler içeri girmeli ve atık ürünler çıkmalıdır. Hücre zarının epey gelişmiş bir özelliği, sinir hücrelerinin işlevinin temelini teşkil eden elektrik uyarılarını kontrol etme yeteneğidir.

Vücudumuzda neredeyse 100.000 farklı çeşidi olan proteinler, amino asit ismi verilen birbirine bağlanmış basit küçük moleküllerin dizisidir. Proteinlerde, yaklaşık olarak yirmi farklı amino asit bulunur; bunlardan on tanesini hücreler yapabilir, diğerleri besinlerden alınmalıdır. Proteinleri birbirinden farklı yapan, protein zincirinin nasıl katlanacağını, bu sayede de proteinin hem üç boyutlu yapısını, hem de işlevini belirleyen amino asitlerin sıralanması ve sayısıdır. Proteinler, karmaşık şekillerde katlanan ve şekil değiştiren akrobatlardır. Hücrelerimizin çoğu, binlerce farklı protein içerir ve her birinin binlerce, hatta milyonlarca kopyası olabilir. Eğer proteinlerin minyatür dünyasına girebilseydik, bu etkinliklerin sonucunda ortaya

pozitif bir şeyin çıkmasına şaşırırdık; çünkü proteinler sadece şekil değiştirmekle kalmaz, aynı zamanda rastgele ve hızla hareket ederler ve her birkaç saniyede milyonlarca farklı moleküle iletişime geçerler. Neredeyse hücre içindeki her eylem, proteinlerin birbirleriyle ya da amino asit, karbonhidrat ve yağ gibi diğer moleküllerle etkileşimine bağlıdır.

Bütün hücre işlevleri içinde, hücrelerin boyutlarının büyümesi ve sonra da bölünerek yeni hücreler oluşturmaları, en önemli işlevdir. Yeni hücreler, var olan hücrelerin büyümesi ve daha sonra da ikiye bölünmesiyle oluşur. Ancak, asıl bölünme sürecine gelmeden önce, ilk olarak bu olay için hazırlıklara göz atmalıyız. Büyüyen hücrenin içeriği çoğalır, böylece bölünmeden sonra her yavru hücre, ihtiyaç duyduğu her şeye sahip olur: genlere, proteinlere, mitokondriye, zarlara ve birçok başka moleküle.

Bütün bu yapılar ve moleküller iki yavru hücre arasında bölünmelidir. Bu nedenle, epey bir büyüme olmalıdır ve hücre boyutu genellikle bölünme öncesi boyutunun iki katına çıkar. Hücrenin içinde ise, çekirdeğin içindeki DNA eşlenmelidir. DNA çoğalabilen tek moleküldür ve hücrenin içindeki bütün kilit süreçleri yürüten proteinlerin oluşumu için gerekli bilgileri temin etmesi bakımından yaşam için temeldir. Hücrelerimizde yaklaşık iki metre DNA molekülü vardır ve bu, çekirdeğin içindeki küçük alana rahatça sığmalıdır. Özel proteinler bu uzun DNA moleküllerini, DNA'yı düğüm ve sarmal serileri halinde katlayan kromozomların içine paketler, böylece DNA'lar kendi parçaları ya da diğer kromozomlarla dolaşmazlar. Bütün vücut hücrelerinde bulunan kırk altı kromozomun kopyası, mitoz bölünmede her iki yavru hücreye de geçer.

Bölünmeden önceki büyüme sırasında, hücrelerin bütün diğer elemanları paylaşılmak zorundadır. Çoğu hücremizin içinde yüzlercesi bulunan mitokondriler de ikiye bölünür ve küçük miktardaki DNA'larını kopyalar. Protein, yağ ve şekerlerin sentezi olur ve proteinler bu süreçlerde kilit rol oynar.

Maya gibi küçük tek hücrelerde, bir bölünmeden bir sonrakine kadarki süreç, yani hücre döngüsü, sadece iki saattir; bizim birçok hücremizde, eğer bölünüyorsa, döngü zamanı yaklaşık 24 saattir. Döngü dört aşamadan oluşur. İlki ve en uzun olanı büyümedir; ikinci aşamada DNA ve genleriyle birlikte kromozomlar kopyalanır ; sonra üçüncü aşama gerçekleşir ve son olarak dördüncü aşama olan mitoz bölünme olur. Aynı çamaşır makinesinde olduğu gibi, döngü öyle bir programlanır ki hazırlıklar ve son ürün, doğru sırada yapılır: Mitozdan önceki üçüncü aşamaya geçiş, bütün DNA kopyalanmadan gerçekleşemez.

Bu, temel bir öneme sahiptir ve birazdan göreceğimiz gibi, hücrenin bölünmesiyle ilgili bir kontrol sisteminin bulunması şaşırtıcı değildir; bu kontrol sistemi, fiziksel bölünmenin doğru zamanda, örneğin kromozomlar tamamen ve güvenilir biçimde kopyalandığında gerçekleşmesini garanti eder. Mitozun kendisi, yani iki hücreye bölünme, çok kısa bir zaman alır, yaklaşık bir saat kadar sürer, ama mitoz için hazırlık on iki ile yirmi dört saat arasında sürebilir. Hücre döngüsünde her şeyin yolunda gittiğini garanti etmek için denetim noktaları vardır ve eğer her şey yolunda değilse, bir sonraki adım her şey düzene girinceye kadar ertelenir.

Döngüdeki olaylar zincirinin zamanlaması, büyük ölçüde yoğunlukları döngü sırasında artıp azalan, siklin adı verilen özel proteinler tarafından kontrol edilir. Bunlar diğer özel pro-

teinlerin işlevlerini gerçekleştirmesine izin verir ya da engel olur. Bu da esasen, enerji molekülü olan ATP'den, proteine fosfor eklemek ya da fosforu çıkarmaktır; fosfor ekleme sürecine fosforilasyon adı verilir. Örneğin, bir siklin, hücrenin mitoz bölünmesinden hemen sonra yapılır ve yoğunluğu, döngü boyunca, bir sonraki mitoza kadar düzenli olarak artış gösterir. Yoğunluğu, mitozun bitimine yakın hızla azalır ve sonra tekrar artar, böylece bu zincir tekrarlar. Diğer siklinler, DNA sentezinin başlaması gibi başka aşamaları tetikler.

Mekanizmanın kendi içinde de denetim noktaları vardır. Hücre yeni bir kromozom grubunu sentezlemeye, böylece DNA'yı eşlemeye başlanmadan önce, döngünün başlamasına yakın önemli bir denetim noktası vardır. Örneğin, DNA hasarı varsa, DNA sentezi başlamaz. Bu kontrol, p53 olarak bilinen çok önemli bir proteini içerir; bu protein, hasar düzeltilene kadar DNA sentezini geciktirir, ya döngüyü erteler ya da hücrenin kanserojen olmasındansa, intihar etmesine ve ölmesine neden olur. Bu erken denetim noktası, doğru sinyallerin ve besinlerin mevcut olup olmadığını kontrol ederek, ortamın hücre çoğaltma için uygun olduğundan da emin olur. Eğer bu denetimler tatmin edici değilse, döngünün bir sonraki aşaması ertelenir ve uzun bir süre pasif kalabilir. Mitozdan önce, hücrenin bütün DNA'nın eşlendiğinden emin olduğu bir denetim noktası daha vardır. Ayrılmalarından önce, bozuk kromozomları bulmaya çalışan denetim noktaları da vardır; eğer bunlardan biri aktif hale gelirse, mitoz onarım yapılana kadar ertelenir.

Kromozomların nasıl çoğaltılacağı, DNA'nın özel yapısına bağlıdır. Bununla ilgili önemli keşif, 1953'te Watson ve Crick tarafından gerçekleştirilmiştir; DNA'nın birbirlerine sarmal olarak dolanan dört farklı nükleotidi bir araya getiren

iki zincirinden oluştuğu gözlemlenmiştir. DNA molekülleri, 46 kromozomumuzun kilit yapılarıdır ve her kromozom, çift sarmalda birbirine dolanan iki iplikten oluşan çok uzun bir DNA molekülü içerir. Her DNA ipliği, nükleotid adı verilen dört farklı türden basit kimyasal alt birimden oluşur, bu da DNA'nın nükleik asit olmasının sebebidir. Bu dört birim adenozin, sitozin, timin ve guanin'dir. Genlerin dilinde A, C, T ve G, DNA'nın içinde proteinlerin amino asit sürecini kodlayan nükleotid dizilerini açıklayan harflerdir. DNA'nın içindeki bu nükleotid dizileri bazen baz olarak da adlandırılır. Bir iplikte bulunan G, her zaman karşı iplikteki C'ye ve T de, A'ya karşı gelecek şekilde yerleştirilir. Böylece çift sarmal şekillenir. Bir DNA ipliği, diğerini eksiksiz bir biçimde tamamlayan bir dizi olduğundan, DNA çift sarmalı, iki ipliği ayırıp, daha sonra da her birine yeni tamamlayıcı iplikler oluşturarak kendisinin iki özdeş kopyasını oluşturabilir. Her bir iplik, tamamlayıcı iplik için bir şablon gibi kullanılır. İki ipliğin ayrılmaya başladığı bölgeden başlayarak, özel bir protein makinesi tarafından nükleotidler kendi eşine karşılık gelecek şekilde yerleştirilir; mesela G, karşı iplikteki C'ye karşılık gelir. Bu şekilde her nükleotid, kendi eşine karşılık gelecek şekilde yerleştirilir ve çift sarmal tekrar şekillenir. Bu, DNA'yı eşsiz kılar ve temel bilgilerin bir nesilden diğer hücre ya da insan nesline geçmesine imkân tanır.

Proteinler, birçok bölgede ikiye ayrılan iplikleri takip ederek DNA eşlenmesini başlatır. Bu süreç hızlıdır, saniyede 100 nükleotid ayrılır. Sonra protein kopyalama makinesi, ikiye ayrılmış ipliği şablon olarak kullanarak ve nükleotidleri doğru eşlere karşılık gelecek şekilde yerleştirerek, yeni DNA'yı sentezler. Sentez iki farklı yönde ilerler ve yeni ipliklerin her biri

yeni bir çift sarmal meydana getirir. Bu iki iplik üzerindeki bütün bu çalışmanın sonucunda, iki yeni DNA molekülü ve iki yeni özdeş kromozom oluşturulur; tabii herhangi bir hata olmaması kaydıyla.

DNA'nın eşlenmesinde sona ulaşıldığında, DNA'da protein eşleme makinesi için yer kalmadığından bir problem ortaya çıkar. Bu problem, telomer olarak bilinen, uçta tekrarlanan bir grup nükleotidin varlığıyla çözümlenir. Eğer özel bir enzim uzunluklarını yenilemezse, bunlar her bölünmede kısalırlar. Daha fazla bölünme sonucu telomerler daha çok kısalır ve eğer yok olurlarsa, daha fazla DNA eşlenmesi yapılamaz. Bu da yaşlanmaya sebep olur.

Kromozomların eşlenmesi, olağanüstü bir kesinlikle yapılmalıdır: Her nükleotid, kendi eşine karşılık gelecek şekilde yerleştirilmelidir; aksi halde mutasyona sebebiyet verebilir. Eşlenmedeki hatalar nadirdir ve ancak bin kitap kopyası içindeki bir harf hatasıyla karşılaştırılabilirler. Ancak, eğer zincirde tek bir nükleotid çifti bile değişirse, bu hatalar ciddi sonuçları olan mutasyonlara yol açabilirler. DNA eşlenmesi sırasında bu tip hataları önlemeyi ya da düzeltmeyi deneyen bir mekanizma bile vardır.

Her yavru hücre, ana hücredekinin özdeşi olan gen takımını almalıdır. Kromozomlar kendilerini eşledikten sonra, kromozomun iki kopyası birbirine sıkıca bağlı kalır. O haldeyken, genel şekilleri uzun DNA ve protein iplerinden, sıkışık bir forma doğru değişir ve mikroskop altında katı ama ince, iplik şeklindeki yapılar olarak açıkça görünür olurlar. Bu, kromozomların ilk tanımlandığı formdur. Hücre onları ayırmak ve gelecekteki yavru hücrelere yollamak zorundadır, böylece her yavru hücre, özdeş bir kromozom takımına sahip olur.

Bu süreç mitoz olarak adlandırılır ve bu süreçteki kilit yapı, mitotik iğ iplikleridir. İsminden de anlaşılacağı gibi, bunların ipliğe benzer bir şekli vardır ve temel olarak protein alt birimlerinden meydana gelen ince, uzun tüpler şeklindeki mikrotübüllerden oluşur. Mikrotübüllerin, yerel sinyallere bağlı olarak hızlıca demonte ve sonra da başka bir yere monte olma yeteneği vardır. Bu görece kararsızlıkları, hem hızlıca yeni biçim alabilmelerini hem de hücre bölünmesi ve kromozomların ayrılmasında rol üstlenmelerini sağlar. Temel şekilleri, aster (yıldız çiçeği) olarak adlandırılır ve iki ucu yıldız şeklinde olan bir Noel şekerini[2] andırır. Tam ortası şişkindir ve burası kromozomların hareket edeceği yerdir. İğ iplikleri, protein komplekslerinden oluşan iki özel merkez tarafından organize edilirler. Mitozun başlangıcında, bu iki merkez de çekirdekte birliktedir. Sonra, mitoz başladığında ayrılırlar ve çekirdeğin karşıt iki ucuna doğru hareket ederler; orada mikrotübülleri her yöne doğru göndererek, iki uçta da yıldız şeklinde asterlerin oluşmasına neden olurlar ve bu asterlerin aralarında iğ ipliği şekillenir. Çekirdeğin etrafındaki zar yırtılır ve kromozomlar iğ ipliklerinin merkezine doğru hareket ederler. Kromozomlar artık özel bir yerdeki mikrotübüllere tutturulmuştur; her çift kromozom sırt sırtadır, böylece iğ ipliklerinin iki kutbundaki asterlere işaret edecek biçimde farklı yönleri gösterirler. Mikrotübüller, asterin zıt tarafındaki mikrotübüllerle etkileşim içindedirler ve iki aster hücrelerin zıt kutuplarına doğru itilir, böylece iğ iplikleri uzar. Kromozomlar, artık iki asterin ortasında iğ ipliklerinin ekvatoru üzerinde bulunurlar.

Eşlenmiş kromozomları bir arada tutan yapıştırıcı güç ansızın yok olur ve kromozomlar, iğ ipliklerinin mikrotübülleri

2 iki ucundan çekilerek açılan bir tür hediye (Ç.N.)

boyunca her iki asterin merkezindeki kutuplara doğru çekilirler. Kromozomların bağlantı yerleri zıt yönlerde olduğundan, bir çiftin kromozomları zıt yönlere doğru hareket eder, öyle ki iki kutupta da özdeş bir kromozom grubu oluşur. Demiryolu hattı üzerinde sırt sırta vermiş şekilde duran, bellerinden bir ipe bağlı olan ve ters yöne doğru çekilen iki kişi gibidirler. Çekirdek zarı, o an her kromozom grubunun çevresinde toplanmaya başlar ve yeni iki çekirdek meydana getirir; hücre, fiziksel olarak ikiye bölünmeye hazırdır.

Bir balonun çevresine bağlanmış bir parça ip hayal edin; bu ip çekilince balon, iki yeni küçük balon oluşturacak şekilde büzülsün. Bölünen hücrede, hücre yüzeyinin hemen altında ve iki çekirdeğin arasında bulunan halka, aynı bu ip parçası gibi davranır. Bu kontraktil halkanın konumu, asterler tarafından belirlenir. Bütün hücre zarı, artan gerilime maruz kalır; asterler kutuplarda zarla etkileşiminden dolayı, burada büzülme hafifler; ama hücrenin büzüldüğü yer olan ekvatorda şiddetlenir ve onu ikiye böler. İki yavru hücre ayrılır ve kendi yaşamlarına başlarlar. Hücre eşlenmiştir.

Yaşamın ikinci temel prensibi, büyümeyi ve yeni moleküllerin sentezini de kapsayan hücrenin içindeki düzeni devam ettirmek, bunun için de enerji tedarik etmektir. Hücre, hem şekerler ve lipitler gibi küçük molekülerle ilgili çok sayıda kimyasal reaksiyonun gerçekleştiği, hem de protein ve nükleik asitler gibi büyük moleküllerin yapıldığı küçük bir kimya fabrikasını andırır. Enzimler çok önemlidir; daha sonra göreceğimiz gibi, enzimler bazı reaksiyonları mümkün kılar. Moleküllerin sentezine ya da dağılmasına yol açabilecek, uzun seriler halinde birçok enzim temelli reaksiyon vardır.

Düzenin sürdürülmesi, kaos ve çöküşe yol açabilecek bir bozulmanın önlenmesi, enerji gerektirir. Termodinamiğin ikinci yasasında açıkça belirtildiği gibi, bütün her şey için evrensel eğilim düzensizleşmektir. Bu yasa, maddenin davranışının hep düzensizliği arttırma yönelimini açıklar. Bunu ortaya koymanın diğer yoluysa, sistemin bu duruma gelmesi olasılığının büyük olmasıdır. Örneğin, bir avuç bozuk para havaya atılınca, yazı ve tura sayısı düzensiz olacak ve sayıları farklılık gösterecektir. Hepsinin yazı ya da tura olması çok daha küçük bir ihtimaldir. Eğer bunu önlemek için enerji harcanmazsa, bütün sistemler düzensizliğe eğilimlidir.

Hücreler büyüdükçe yeni moleküllerin sentezi, hücre hareketi ve kasların kasılması, sodyumun dışarı pompalanması gibi bütün aktiviteler, enerji tüketirler. Hücrelerin enerjilerini nasıl elde ettikleri önemli bir konudur. Bizim gibi hayatta kalmak için, onlar da yemek yemelidir ve yemeklerinin çoğu enerji elde etmek için kullanılır, yine de bazıları, yeni proteinler ve diğer moleküllerin yapı taşları için kullanılır. Bizim yediklerimizden gelen besinler, onların temel yakıtlarıdır. Hücrelerin enerjisi, şeker ve yağ moleküllerinde ve diğer besinlerde oksijen ve hidrojen gibi atomları birlikte tutan kimyasal bağlarda depolanmış kimyasal enerjiden gelir.

Bitkiler güneş ışığını kullanırken, bizdekiler gibi hayvan hücreleri, oksijenle birleştiğinde yemeklerin parçalanmasından enerji üretirler. Hayvan hücrelerindeki enerji üretim fabrikaları, mitokondri olarak bilinen özel yapılardan oluşurlar. Bunlar, enerji kaynağı olarak genellikle ATP, yani adenozin trifosfat üretirler. ATP, hücrenin enerji birimidir ve herhangi bir aktivitenin ne kadar enerji gerektirdiği, genelde ne kadar ATP molekülünün kullanıldığına bağlıdır. Biz temel olarak yemek yer

ve nefes alırız, böylece hücreler de bizim bütün aktivitelerimiz için enerji sağlamak amacıyla ATP üretirler. Spor yaptığımızda, bu enerjiyi daha hızlı kullanırız, bu da çabuk yorulmamızın sebebidir.

ATP, şaşırtıcı derecede çok amaçlıdır; kasların kasılmasından protein sentezine kadar tüm hücresel süreçler için enerji kaynağıdır. Üç fosfat grubundan bir tanesini bırakarak enerji sağlarken, ADP'ye, yani adenozin difosfata dönüşür. ADP, mitokondri tarafından, şeker gibi besinler parçalandığında fosfat grubu eklenerek tekrar enerji taşıyıcı haline getirilir. Tipik bir hücrede, birkaç milyar ATP molekülü bulunur ve hepsi, her iki dakikada bir tamamen kullanılır, sonra yenilenir. Evrim sürecinde kullanılabilir enerji kaynağı olarak neden ATP'nin seçildiği anlaşılamıyor; ama mükemmel derecede iyi çalışıyor ve evrimin önemsediği de budur.

Hücreler, enerji üretmek veya bloklar inşa etmek için besinleri moleküllere parçalarken, yanlışlıkla kendi yapı taşlarından bazılarını parçalamamaya dikkat etmelidir. Sindirim enzimleri içeren lizozom olarak bilinen küçük keseciklerdeki ilk parçalamayla, bundan kısmen kaçınılır. Sırada, şeker moleküllerinin parçalanması ve bir miktar ATP'nin üretimi vardır. Temel önemdeki bir sonraki aşama, parçalanan ürünlerin girdiği mitokondride gerçekleşir. Enerjinin büyük bir bölümü burada üretilirken oksijen, bu adım için olmazsa olmazdır.

Enzimler tarafından bir şeker molekülünün ikiye parçalanması, ATP üretimine katkıda bulunur; enerjinin bir formu, kinetik enerji (ya da glikozun yanmasından oluşan enerji), ATP üretmek gibi faydalı bir iş yapmak için kullanılır ve bu da daha sonra diğer reaksiyonlar için enerji sağlar. Burada ikili bir süreç söz konusudur. Uçurumdan yuvarlanan kayaları düşünün,

düşen kayaların enerjisi kolayca ısıya dönüşebilir ve yere çarptığında israf olur. Ancak, düşen kayaların çarpıp döndüreceği bir çark koyarsanız ve çark döndükçe içi su dolu bir kovanın yerden havalanmasını sağlayan bir mekanizma kurarsanız durum değişir. Bu çark mekanizması, bu iki süreci birleştiren enzimleri gösterir. Kova yerden kaldırıldığında suyun, enerji kaynağına dönüştüğüne dikkat edin: su, mesela bir su çarkı gibi mekanizmanın içine dökülerek yeniden enerji üretebilir ve tıpkı ATP gibi gerektiğinde kullanılabilir.

Hücrelerin, yemek yemekle ilgili problemleri yoktur, obezite onların sakınması gereken bir şey değildir. Besinin parçalanması, bağırsaklarımızdaki hücrelerin dışında, genelde enzimler tarafından sindirimle gerçekleşir. Bu parçalanma sonucu oluşan küçük birimler, hücrelere girerler ve enerji sağlamak için kullanılırlar. Şekerler, temel ve hatta en sevilen besindir ve kimyasal bağlarında enerji bulunur. Şekerler, su ve karbondioksit olarak parçalandığında, hücrelerin şekerlere yaptığı budur; açığa çıkan enerji, özellikle ATP gibi, özel enerji taşıyıcı moleküllerde depolanır. Glikoz molekülü gibi bir şeker, daha küçük moleküllere ayrıştırılır ve her parçalanan glikoz molekülü için, iki molekül ATP elde edilir. Ancak, protein ve yağlar gibi diğer moleküller de, iyi besinlerdir. Mitokondri, enerji üretiminde çok daha etkilidir, oksijenden faydalanır ve çoğu ATP, onların senteziyle oluşur. Daha sonra göreceğimiz gibi, mitokondri esasında evrim sürecinde bizim hücre tipimize hizmet etmek için dönüştürülen bir bakteridir.

Mitokondri tarafından gerçekleştirilen ATP üretimi, milyarlarca yıldır devam eden bir işlemdir ve anlaşılması zor bir kavram olan elektronların zarlar aracılığıyla taşınmasına dayanır. Mitokondrilerimizin zarlarında bu süreç için iki aşama

vardır. Mitokondri, dışarıdaki daha geçirgen ve içerdeki daha az geçirgen olmak üzere iki zar tarafından sarılır. Yemek moleküllerinden elde edilen elektronların zar boyunca hareketleri, protonları, yani hidrojen iyonlarını, hareket ettirmek için kullanılır ve elektrokimyasal değişimle sonuçlanır, çünkü protonlar pozitif yük taşır ve zarın bir tarafında, diğerine göre daha fazla bulunur. Elektronlar, oksijene aktarılır ve orada su oluşturur. Protonlar, ADP'ye fosfat grubu ekleyerek ATP üreten bir protein makinesi aracılığıyla, tersine akar. Her glikoz molekülünün parçalanmasından yaklaşık 30 ATP molekülü elde edilir.

Bu, dikkate değer bir mekanizmadır ve keşfi tamamen beklenmediktir. 1960'a kadar mitokondrinin, şeker moleküllerinin parçalanması sonucunda ATP'nin oluşmasına benzer bir yolla enerji ürettiğine inanıldı. 1961 yılında, Peter Mitchell, hiç de şaşırtıcı olmayan bir biçimde şiddetli eleştirilere hedef olan proton akışı fikrini ortaya attı.

Hayatın üçüncü özelliği, yaşamın ve bakteriden bitkiye kadar bütün yaşayan organizmaların kendini var etme yolu olan evrimdir. Benim değindiğim Darwinci evrimdir. Onun muhteşem keşfinin temeli, özelliklerin bir nesilden diğerine aktarılabileceği ve bu kalıtımın, organizmaların ebeveynden farklı yavrular doğurabilmesine imkân tanıyacak şekilde farklılaşabileceğidir. Eğer bu onlara bir avantaj sağlıyorsa, daha başarılı olurlar ve kalıtımsal avantajı olmayan diğer organizmalarla karşılaştırıldığında sayıları daha çok olur. Evrim, esas itibariyle kalıtımsal özelliklerin değişmesi ve avantajlı olanın seçilmesidir. Özelliklerin kalıtımı, hücrenin içinde eşlenebilen ve nesilden nesile aktarılabilen tek yapı olan genlere bağlıdır.

Evrim, hammadde olarak genlerdeki ve genlerin kontrol bölgelerindeki farklılıklara dayanır; zira bunlar hangi proteinlerin yapıldığını belirler. Değişiklikler, bir sonraki nesli oluşturan üreme hücrelerinde gerçekleşmelidir, yani bizim durumumuzda sperm ya da yumurtalarda. DNA'daki değişiklikler, proteinlerin doğasındaki değişikliklerin yanı sıra nerede ve ne zaman yapıldıklarını da belirler. Eğer organizmanın hayatta kalmasına katkıda bulunurlarsa, gelecek nesillerde korunurlar; ancak eğer bir şeyler kötüye giderse, bu mutasyonlu organizmanın, kısa süre içinde nesli tükenir. Mutasyon, proteinin yapısını etkileyebilecek bir tek nükleotidin farklılaşmasıyla bir gen içinde gerçekleşebilir.

Nihayetinde, ölüm de yaşamın önemli bir özelliğidir. Bu tuhaf görünebilir, ama birinin ölebilmesi için önce yaşıyor olması gerekir. Hücre ölümü, bütün temel işlevler durunca gerçekleşir. Ölüme neden olan kilit etmenler, mitokondrinin onarılmaz bir biçimde hasar görmesi, bunun sonucunda artık enerji üretilememesi ve hücre zarının parçalanmasıdır. Ayrıca her zaman olduğu gibi, hücrelerin nasıl çalıştığını bilmek şaşırtıcıdır.

Çoğalma ve bölünme için, ortaya çıkabilecek hataları düzeltmek için geliştirilen karmaşık sistemler kadar, neredeyse bütün hücreler, intihar yoluyla ölmek için bir mekanizma geliştirir. Gündelik hayatımızda, kemik iliği ve bağırsak hücrelerinin milyarlarcası sürekli ölür. Bu intihar yoluyla olan ölüm, hücre içindekilerin dışarıya dökülmesiyle sonuçlanan ve iltihaplanmaya neden olabilen yaralanma sonucu ölümden epey farklıdır. Apoptozis olarak bilinen intihar yoluyla ölüm, çekirdeği olmayan kırmızı kan hücrelerimiz hariç, bütün hücrelerimizin sahip olduğu bir ölüm programıdır. Bu program aktif

olduğunda, hücre büzülür ve özel intihar enzimlerinin eylemi sonucunda içindeki bütün yapılar parçalanır. Bu parçalanma, hemen gelen ve onları içine çeken özel beyaz kan hücrelerine dokumuzu temizlemek için işaret verir, böylece hücrelerin içerikleri asla dışarıya dökülmez ve bu, komşu hücrelere zarar vermez; asil bir eylemdir.

Bütün hepsinin aynı anda bunu gerçekleştirdiğinde ne olacağını düşünmek korkutucudur. Neyse ki intihar programı, sadece o hücrelere ihtiyaç kalmadığında ya da hücreler organizma için bir tehlike oluşturduğunda, mesela kanserojen olduğunda, aktif olur, böylece ölüm mantıklı ve net bir seçim haline gelir. Hücreler, özellikle embriyonik gelişim sırasında, yaşamaya devam etmelerini sağlayacak etmenleri almazlarsa intihar ederler. Pek çok sinir hücresi, göreceğimiz gibi, gelişim sırasında doğru bağlantılar yapmadıkları için ölürler. Gelişim sırasındaki programlanmış hücre ölümlerine klasik bir örnek, gelişen parmaklarımız arasındaki hücrelerin ölümleridir, böylece ördeklerin ayakları gibi, perdeli ellere sahip olmayız.

Hücrelerin yaptığı birçok şeyi ve özellikle de bu aktiviteleri sürdüren mekanizmanın temeli olan proteinlerin rolünü daha detaylı olarak inceleyelim.

4. Fonksiyonlarımızı Nasıl Yerine Getiririz

Proteinler hücrelerin çalışmalarına nasıl yön verir?

Sayısız üretim bandı olan fabrikalar gibi, hücreler birçok şey yapmak zorundadırlar: Büyüyüp bölünmeleri, hareket etmeleri ve çok düzenli olan yapılarını devam ettirmeleri gerekir. Diğer aktiviteler ise kas kontraksiyonundan sinir sinyallerinin iletilmesine kadar çeşitlilik gösterir. Bütün bunlar proteinler tarafından yapılır.

Farklı hücrelerimizden birçoğu, derimiz, akciğerlerimiz ve bağırsaklarımız gibi katmanlar halinde düzenlenmişlerdir ve katmanların işlevlerine göre farklı özelliklere sahiptirler. Bizi böceklerden ve kirden koruyan ve sıvıların vücudumuza girmesini ya da vücudumuzdan çıkmasını engelleyen derimizi göz önüne alın. Derimizin dış katmanı, bütün vücudumuzu kaplayan bir tabakadır; sürekli dökülen ölü hücrelerden oluşur ve ana proteini, onu dayanıklı kılan keratindir. Hücrelerin arasındaki proteinler, şeklin sıkı olmasını ve hücrelerin birbir-

lerine güçlü bir şekilde tutunmasını sağlar. Yüzey hücrelerinin kaybı, yüzeyin altında bulunan kök hücreleri tarafından telafi edilir; kök hücreler bölünerek en dıştaki katmanda kaybedilen hücrelerin yerine geçecek hücreleri oluşturur. Değişik proteinlerden oluşan farklı bir tabaka grubu ise yaklaşık 60.000 mil [yaklaşık 96.561 kilometre] damardan oluşan geniş bir dolaşım sistemini oluşturur: atardamar, toplardamar ve kılcal damarlar. Atardamarlarımızın dalları, atardamarlar ve toplardamarları birleştiren küçük damarlar olan 40 milyar kılcal damara ayrılır. Hücre zarları, gazların, yemeklerin ve atıkların değiş tokuşuna izin verir; öyle ki hiçbir hücre kendisine hizmet eden kılcal damardan birkaç hücre çapından daha fazla uzak değildir.

Buna karşın, bütün hücrelerimiz aynı çeşit molekülleri içerir ve protein üretmek gibi temel işlevler için aynı mekanizmayı paylaşır. Ayrıca yaklaşık olarak yüzde 70'i su olan benzer bir kimyasal yapıyı da paylaşırlar. Hücrelerin kütlesinin yüzde doksan beşi, sadece dört tip atomdan oluşur: karbon, hidrojen, nitrojen ve oksijen. Bunlar hücre içindeki neredeyse tüm molekülleri oluşturmak için çok çeşitli kombinasyonlar halinde bir araya gelir. Hücrenin karmaşıklığı, bu atomların proteinleri ve nükleik asitleri oluşturmak için birçok farklı yolla bir araya gelmesinden kaynaklanır. Görece basit birimleri farklı biçimlerde birleştirerek çok büyük bir çeşitlilik üretebilmek hücrelerdeki yaşamın kilit prensibidir. Hücrenin faaliyetinin anahtarı, proteinlerde yatar.

Her hücrenin içinde, bütün bu etkinlikleri yürüten bir moleküller topluluğu vardır ve neredeyse bütün işi yapan da moleküllerin en karmaşığı, en çeşitlisi olan proteinlerdir. Vücudumuzdaki yaklaşık 200 farklı türde hücre vardır; deri hücreleri, sinir hücreleri, karaciğer hücreleri, yağ hücreleri ve daha birço-

ğu. Tüm bunların fonksiyonu, içerdikleri proteinler tarafından belirlenir ve farklı hücre tiplerinin oluşturduğu proteinlerde de farklılıklar vardır. Daha sonra, proteinlerin nasıl yapıldığına da göz atacağız.

Protein ipliği boyunca genellikle 50'yle 2.000 arasında aminoasit bulunur. Ama sadece 30 aminoasit içeren proteinler de vardır; 10.000 tane protein içerenleri de vardır. Binlerce farklı proteinin her biri, eşsiz bir aminoasit dizilişine sahiptir, bu da onun işlevini ve davranışını belirler. Proteinlerin işleyişi, büyük ölçüde, davranışlarını ve yapılarını değiştirdikleri diğer moleküllerle olan etkileşimlerine göre belirlenir. Etkileşimlerin çoğu büyük özgünlük gösterir: Belirli bir protein, binlerce farklı molekül arasından yalnızca bir veya birkaç moleküle bağlanabilir. Bu seçicilikle bağlanma yeteneği, proteinlerin, karmaşık üç boyutlu bir şekle sahip olmasından kaynaklanır; proteinlerin bu şekilde katlanmasının sonucunda, diğer moleküllerin bağlanabileceği yerler oluşur. Örneğin, proteinin yüzeyinde etkileşim halindeki bir molekülün yerleşeceği bir oyuk oluşabilir.

Proteinler, hücreyi kendi yapısıyla oluşturur ve hücrelerin yapıldığı yapı taşlarıdır. Hücre zarlarının temel bileşenleridir ve ayrıca, hücrenin hareketi için temel teşkil ederler. Proteinler, aynı zamanda molekülleri hücre zarından hücrenin içine ya da dışına doğru taşıyabilirler; hücreler arasındaki sinyaller gibi davranırlar; alıcı gibi de davranabilirler ve hangi genlerin açık ya da kapalı olduğunu kontrol ederler. Proteinler, iş birliği yapabilirler ve kendiliğinden bir araya gelip birbirlerine bağlanarak filament, mikrotübül, halka, katman ve hatta küre şeklini oluşturabilirler. Bazı proteinlerin temel işlevi, enzim olarak eylemleridir. Enzimler, moleküllere bağlanan ve daha küçük birimlere ayırarak ya da başka moleküller ekleyerek,

onların yapısını değiştiren proteinlerdir. Bu yüzden molekül oluşumunda ve besinin küçük birimlere parçalanmasında temeldirler. Hücrenin özelliği ve davranışı, bu sebepten dolayı, proteinler tarafından belirlenir ve neredeyse hücredeki her etkinlik farklı proteinler tarafından kontrol edilip uygulanır.

Bir proteinin amino asit zinciri, çok esnektir ve zincirin birçok farklı biçimde katlanmasına izin verir; hünerli bir akrobatın yaptıkları bile bunun yanında hiç kalır. Oluşturduğu üç boyutlu yapı, proteinin işlevini belirler. Bir proteinin asıl katlanma şekli, birbirleriyle iyi ya da kötü yönde etkileşebilen amino asitlerinin dizilişi tarafından belirlenir. Bir uçtan öbür uca, kancalar ve halkalar bağlanmış bir ip hayal edin; ip rastgele katlanırsa bazı kancalar, halkalara takılarak ipin şeklini değiştirir; proteinlerde de olan budur. Sık sık yanlış katlanabilirler ve hücreler, hücrenin enerji stoklarının önemli bir kısmını kullanan yanlış katlanmış proteinleri akıllıca bir biçimde yok ederler. Proteinlerin düzgün katlanmasına yardım etmek için, bu düzenli toplulukta şaperon (refakatçi) adı verilen özel proteinler vardır.

Proteinlerin davranışları, amino asitlerinin tam olarak nasıl sıralandığı hususunda çok hassastırlar. Eğer zincirdeki tek amino asidin yerine bile başkası geçerse, proteinlerin katlanması önemli değişiklik geçirir ve bu da söz konusu proteinin normal işlevinde önemli bir farklılaşmaya ve anormal bir hücre işlevine neden olabilir. Daha sonra göreceğimiz gibi bu, birçok hastalığın temelidir. Hemoglobin proteini içindeki sadece bir amino asidin değişmesiyle oluşan orak hücre anemisi, bunun net bir örneğidir. Mutasyon, protein zincirinin anormal bir biçimde katlanmasına neden olur, böylece kırmızı kan hücrelerinde yığılmalar oluşturur. Bunlar hücrenin biçimini bozar ve

onlara kılcal damarlarda boyunca sorunsuzca akışını zorlaştıran orak şeklini verir.

Peki bir proteindeki amino asitlerin sıralaması nasıl belirlenebilir? Cambridge'li biyokimyacı Fred Sanger, insülinin amino asid yapısını belirlediği için Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür. Zincirin sonundaki amino asidi kesmek ve tanımlamak için bir teknik geliştirmiştir; sonra bütün zincir boyunca amino asitleri her seferinde bir tane olmak üzere sırayla kesebilmiştir ve böylece amino asitlerin sıralamasını belirlemiştir. Ancak, bir protein zincirindeki amino asitlerin sırasını bilmek bile, genellikle proteinin katlanmış şeklinin ne olacağını bize tek başına anlatmaya yetmez. Bir diğer çok başarılı yaklaşım, protein kristalleri oluşturmak ve sonra kristale X-ray ışını vererek ışını nasıl saptırdığına bakmaktır; bunun sonucunda yansımaların şekillerini analiz ederek proteinlerin şekillerini belirleme imkânı olur. Pratikte, bilinen yapıların benzerliği, protein yapısının öngörüsüne çok daha ulaşılabilir bir yaklaşımdır ve bildiğimiz yapıların sayısı arttıkça daha da etkili hale gelmektedir.

Proteinler kendi özel görevlerini gerçekleştirmek için hücrede nereye gideceklerini nasıl bilebiliyor? Çoğu hücremizde binlerce protein molekülü bulunur, bu proteinlerin yaklaşık bin kadar farklı tipi vardır ve gelecekteki yerleri onların yapılarına kodlanmıştır. Serbestçe yüzen proteinler, sitoplazmada dans eder gibi gezdikleri her saniye, muhtemelen diğer proteinler de dâhil binlerce farklı moleküle karşılaşırlar ve bu, özel yere ilişip kendilerine doğru konumu bulmalarıyla sonuçlanabilir. Ancak, bazı proteinleri, hücrenin onlara ihtiyaç duyan kısımlarına özellikle iletmek ve ayrıca müdahale etmemeleri için diğer proteinleri bu bölgelerden uzak tutmak gerekir. Hücre

zarı, proteinleri özel aktarım sistemleri olmadan zarından geçirmeyerek, proteinleri kendi yerlerinde tutmakta kilit bir rol oynar. Hücrelerde hücre zarıyla sınırlandırılmış temel yapılar olan endoplazmik retikulum, proteinlerin kendi yollarını bulmasına yardım eder; hücrenin bazı bölgelerinde çalışacak olan proteinler önce buraya gelirler ve onlara nereye gidecekleri burada söylenir. Bu protein değiştirilerek, mesela iliştirildiği şeyi farklılaştıran şeker molekülünü eklenerek gerçekleştirilir.

Enzimler, en inanılmaz ve becerikli proteinlerdendir: Molekülleri bir tipten diğerine dönüştürebilir, bir molekülü en küçük bileşenlerine parçalayabilir ya da iki molekülü birleştirebilirler. Reaksiyonu bir milyon kat kadar hızlandırabilen ama bu süreçte değişmeden kalan katalizörlerdir. Dikkate değer bir hızda çalışırlar ve saniyede yaklaşık 1,000 moleküle etki edebilirler. Etkileştikleri molekülleri tesadüfen bulurlar; ama bu, belirli bir enzimin etki ettiği moleküle saniyede yaklaşık 100.000 defa rastlaması gibi, inanılmaz bir sıklıktadır. Hücredeki kimyasal aktiviteler, en ılımlı ifadeyle, çok ama çok hızlıdırlar.

Daha önce de gördüğümüz gibi, enzimler şekerleri parçalayarak, ATP formunda enerji sağlar. Enzimler, ayrıca birçok molekülün sentezi için araç sağlar ve eylemleri, hücrenin temel kimyasının da temelini oluşturur. Enzimler, değiştirilen moleküllerin anahtar olarak uydukları kilitler olarak düşünülebilirler. Bu, sıkı bir uyumdur ve bir araya getirildiklerinde, enzimler anahtarın şeklini değiştirip, onu küçük birimlere bölebilir ya da başka bir moleküle ekleyebilir. Enzimler, genellikle takım halinde çalışırlar; bir enzimin eyleminin ürünü, diğer enzimin hedefi olur ve bu, enerji üretmek ya da yeni moleküller sentezlemek için karmaşık ağlara sebep olabilir.

Bağırsaklarımızdaki enzimler, yediğimiz yemekleri sindirmek için vazgeçilmezdir; hücrelerimizi beslemek için yiyecekleri kan akışına karışabilecek ve kanla taşınacak küçük birimlere bölerler. Enzimin işlevlerine diğer güzel bir örnek, tükürüğümüzde ve gözyaşımızda bulunan ve bakteriyel enfeksiyonu önlemeye yardımcı olabilen lizozimdir. Bu enzim, bir bakteriyel hücrenin dış duvarındaki şeker zincirlerini yıkarak, bakterinin açığa çıkmasına ve ölmesine neden olabilir; zira duvar, hücreye girmeye çalışan su nedeniyle oluşan basınca dayanmak için gereklidir. Lizozim, şeker zincirinde iki şekerin arasına su molekülü ekleyerek çalışır ve böylece zincirin kırılmasına neden olur. Şeker zinciri, su molekülleri tarafından her zaman bombalanır; ama bir enerji bariyeri zincirin kırılmasını önler. Bu enzim, şeker zincirinin biçimini bozar ve kimyasal reaksiyon karşısındaki enerji bariyeri zayıfladığı için su içeri girebilir.

Enzimler gibi, proteinlerin etkinliği ya da davranışı da bağımsız değildir; başka birçok molekül tarafından kontrol edilir, böylece moleküllerin işlevleri, hem hücrenin davranışına hem de onun diğer hücrelerle olan etkileşimine önemli bir katkıda bulunur. Örneğin, bazı proteinlerin ayrıcalıklı özellikleri, bir molekülle birleştiklerinde şekillerinin değişmesidir, böylece diğer moleküllerle olan etkileşimleri engellenmiş ya da geliştirilmiş olur. Enzim etkinliğinin kontrolünde kullanılan genel prensip, engelleme geribildirimidir. Bir enzim, Y maddesi de üreten X maddesini üretir ve çok fazla X ve Y oluşmaması için hareketi yavaşlatmak amacıyla Y enzimle etkileşime geçmek için geribildirimde bulunabilir. Bu, çok hassas bir kontrol sistemidir.

Kullanımı oldukça yaygın olan bir diğer kontrol mekanizması, enzimlerin bir proteinin amino asitlerinden birine basit bir fosfat grubu iliştirmesidir. Böylece proteinlerin şeklini ve proteinlerin diğer moleküllerle nasıl etkileşime geçtiğini değiştirir. Fosfat grubunu kaldırmak, o fosfat grubunu iliştirenden farklı bir enzimin eylemini gerektirir. Fosfat grubunun bir proteine eklenmesi, önemli ve genel bir kontrol mekanizmasıdır ve bütün proteinlerimizin üçte birine yaşamları boyunca bir defa fosfat grubu eklenmiş ya da çıkarılmıştır.

Hücrenin şeklinden ve hareketinden sorumlu bileşeni, hücrenin iç iskeletidir. Hücredeki çeşitli zarlarla birlikte, hücrenin kemikleri ve kasları olan protein filamentleri ve tübüllerinden oluşmuştur. Protein filamentleri ve mikrotübüllerinden oluşan karmaşık ve dinamik ağ, hücrenin şeklini korumak ya da şeklini değiştirerek hareket etmesine neden olmak için birbirleriyle etkileşim halindedir. Filamentler, hücreleri geren ve şeklini bozan güçlere karşı kuvvetlendirir, halata benzeyen bir yapıları vardır ve istenmeyen güçleri dağıtırlar. Derimiz gibi bazı hücre katmanlarında, hücrelerin birleşme noktalarına bağlanırlar ve böylece katmana fazladan güç verirler; bu zekice bir mühendislik işidir. Filamentler, çekirdeğin etrafında küçük protein alt birimlerinden oluşan zara da destek için yardım eder ve üstünde küçük parçacıkların hareket ettiği yörüngeyi sağlar. Mikrotübüller, yerel sinyallere bağlı olarak hızlıca demonte ve monte olma yeteneği olan kısmen sert, içi boş borucuklardırlar. Göreceli kararsızlıkları, onlara hızlıca yeniden modelleme kabiliyeti sunar. Hücre bölünmesini incelerken, kromozomların ayrılmasında bu kabiliyetlerini nasıl kullandıklarını görmüştük.

Hücreler de bizim gibi iyi tanımlanmış iç iskelete sahiptirler ve oldukça da hareketlilerdir: Eğer biri, insan vücudundan

alınan tipik bir hücreyi kültür ortamında incelerse, hücrenin yüzeyindeki hareket kabiliyeti kadar, hücrenin içindeki sürekli hareketi de şaşkınlıkla gözler. Proteinler, hücre iskeletini oluşturan materyaldir ve hücrenin hareketini de sürdüren makinelerdir. Yaşamlarımız için temel olan kas kasılması, buna örnektir. Kaslarımız kasıldığında, kısalır ve kasların kısalması sonucu kasılma kuvvetlerinin ortaya çıkmasını bekleyebilirsiniz; ama durum böyle değildir. Hücreler daha akıllıca bir yol bulmuşlardır.

Bu, iskelet kaslarımızda çok net görülür; iskelet kaslarımız, kas motoruna yani küçük kasılan birimler zincirinden oluşan iskeletin kemiklerine bağlıdır. İskeletimizin kaslarının uzun liflerinin her biri, gelişim sırasında küçük hücrelerin birleşmesiyle şekillenen bir tek büyük hücredir. Kasılma birimi, tek başına çok kısadır, ama kasın uzunluğu boyunca uzanan zincirde birçoğu vardır. Bu birimler proteinle, miyozin ve aktin denilen protein filamentlerinden yapılır. Her miyozin ve aktin biriminde filamentler, paralel yığınlar halinde düzenlenir, öyle ki aktin filamentleri, miyozin filamentlerinin arasına gelir. Kasılma, bunların birbirlerine geçecek şekilde kaydırılmasından kaynaklanır, böylece kasılma birimi kısalır; bu bir elin parmaklarını diğerinin arasına kaydırmak gibidir. Miyozin filamentlerinin üzerindeki özel bölgeler, aktini çeker ve kaydırır ve bunun için ATP gereklidir. Harekete güç sağlama yeteneğinden dolayı, miyozin motor protein olarak adlandırılır. Aslında aktin ve miyozin filamentlerinde herhangi bir kısalma olmaz, bu sadece kaydırmadır.

Aktin, becerikli bir proteindir ve filamentler halinde kolayca toplanabilir, sonra da kendi basit alt birimlerine tekrardan parçalanabilir. Hayvan hücresini bölünme sırasında ikiye bölen,

büzülebilen halkanın parçaları olan kasılan yığınlara miyozinle birlikte şekil verebildiği gibi, sert yapıları da biçimlendirebilir. Aktin, hücrelerin bir yüzey üzerinde sürünebilmesinde kilit rol oynar; işgalci bakteri hücrelerinin ortadan kaldırılması için dokulara gelen beyaz kan hücrelerinin hareketi, buna örnek verilebilir. Yer değiştiren bir hücrenin ön ucunda, yoğun bir aktin filamenti grubu vardır ve bunların büyümesi, hücre zarına baskı yapıp küçük bir yerel genişlemeye sebep olabilir ve bu uzantının ucu da, hücrenin hemen önündeki yüzeye yapışabilir. Bu uzantıların, kasıldığına ve dolayısıyla hücreyi ileriye ittiğine ve ardından bunu tekrarlandığına dair bazı kanıtlar vardır; bu merdivene tek elle tırmanmak gibi düşünülebilir. Ancak, hücrenin arka ucunda miyozine dayalı bir kasılma daha vardır.

Hücrelerin içinde görülen sürekli hareket, temel olarak mitokondri ve küçük düzensiz adımlarla hareket eden küçük zarla kaplı keseciklerin hareketinden kaynaklanır. Bu, kas kasılması için kullanılan mekanizmanın aynısına dayalıdır. Hem filamentler hem de mikrotübüller, bu hareketlerin gerçekleştiği tramvay hattıdır. Bu hareketler için mekanizma, bir ucunu mitokondrinin ya da bir keseciğin zarına bağlayan ve daha sonra da filament ve mikrotübül boyunca bununla birlikte "yürüyen" bir motor proteinler grubudur. Yürüyüş, tübüle bağlanmış ve bağlanmamış iki 'ayak' içerir, tıpkı kas kasılmasında miyozinin aktini kendisini geçecek şekilde çekmesi gibi.

Motor proteinler, sillerin hareketinden de sorumludurlar. Hücrelerimizin çoğu, yüzeyden uzanan tek bir saç benzeri yapıya sahiptir: sil [cilium]. Siller, esnek bir çubuk gibi, hücrenin üstündeki sıvıyı hareket ettirmek için etrafta bükülüp kayarlar. Siller, örneğin akciğer zarını temiz tutmak için gereklidirler: Milyarlarca sil, sürekli olarak akciğerlerimizden ağzımıza

doğru tozu süpürürler. Cinsel boşalmadan sonra, yumurtaya doğru yüzen sperm hücresi de sile benzer ama ondan daha büyük olan bir yapı tarafından ileriye doğru itilir. Yapı dalgalanır, böylece sperm, palet takmış bir yüzücü gibi ilerler. Bütün bu dalgalanan çubuklarda temel yapı, sıkı olmasına rağmen eğrilebilen bir halka şeklinde düzenlenmiş dokuz çift mikrotübüldür; hareket, mikrotübüllerin birbirlerini geçecek şekilde kaymasından oluşur. Bu kayma, motor proteinleri tarafından meydana getirilir. Daha önceden farkına varılmış olandan çok daha fazla hücremizin sil sahibi olduğu ve bunların hücrelerin haberleşmesiyle de ilgisinin olabileceği kısa bir süre önce kabul görmüştür.

Proteinler, hücre zarlarının dışında da çok önemli işlevler gerçekleştirirler. Şeker molekülleri, hem mekanik hem de kimyasal hasardan korumaya yardım eden gözenekli bir manto sağlamak için hücre zarının dış yüzeyine bağlanır, ama dış yüzeyde diğer hücrelerdeki proteinlerle birleşebilen ve böylece hücreleri birbirine bitiştiren proteinler de vardır. Ayrıca, hücre zarının dışında, sinyaller olarak ulaşan proteinler için protein alıcıları da bulunur. Diğer hücrelerden bir sinyal geldiğinde, alıcı bu sinyali hücrenin içine iletir, böylece hücreye, özellikle de çekirdekteki genlere, diğer hücrelerde neler olduğunu haber verir. Bu tür sinyallerin geçişi, genelde bariz gariplikteki protein etkileşim süreçlerini kapsar.

Hücrelerin, hem komşularının neler söylediğini bilmeye ihtiyaçları vardır hem de uzaktaki kaynaklardan yollanabilecek hormon gibi uzun menzilli sinyalleri dinleme zorunlulukları vardır. Örneğin, hücrelere gelen insülin sinyalleri, şekerin girmesine izin verir. Hücrelerin dış dünyasıyla etkileşimdeki

temel rollerinden dolayı, bütün hücrelerimizdeki hücre zarlarının işlevi için ihtiyaç duyulan proteinlerin sayısı, 10.000 kadar olabilir; bu da vücudumuzdaki bütün farklı proteinlerin önemli bir kısmıdır.

Hücre zarının temel yapısı, yağ moleküllerinden – ya da lipitlerden – ve protein moleküllerinden oluşur; ayrıca yağ moleküllerinin suyu sevmemesi gerçeğine dayanır. Lipit molekülleri, suyla karışmazlar ve her zaman birbirlerinden uzak durmaya çalışırlar, böylece çok ince iki katman olarak düzenlenirler; bu hücre zarına akışkanlık verir ve onu, glikoz gibi suda eriyen moleküllere karşı büyük ölçüde geçirmez yapar. Hücre zarındaki lipit moleküller, sudan nefret eden küçük hayvanlara benzerler: Kuyruk kısımlarının suya temas etmesiyle başa çıkabilirken, kafalarının olduğu tarafı ıslaklıktan uzak tutmak için her şeyi yaparlar. Bu bimoleküler yağ katmanında gömülü olan proteinler, zarın bileşiminin neredeyse yarısını oluşturur. Hücre zarındaki protein molekülleri, lipit katmanının üzerinde ya da içinde bulunur ve moleküllerin hareketinden ya da hücre zarının içindeki ulaşımından sorumludur.

Hücre zarlarımız, sıvı ve esnek oldukları için, hücrelerimiz şekil değiştirebilir ve delinse bile açılıp dağılmaz. Hücrenin içinde olan ve onunla kaynaşan küçük zara bağlı boş kürecikler ya da keseciklerden oluşan kabarcıklar, yeni hücre zarını ekler. Lipit moleküllerinin çift katman oluşturmasının verdiği rahatlık, hücre zarının ve hücrenin kendisinin evrimi açısından önemli olabilir.

Lipitlerin suyu sevmemesine rağmen, su hücre zarından yavaşça girip çıkabilir. Lipit katmanlar, sadece suyun ve elektrik yükü olmayan çok küçük moleküllerin ilerlemesine izin verir. Oksijen ve karbondioksit gibi suda çözülebilen moleküller de

hızlıca hücre zarından içeriye nüfuz edebilirler. Buna karşın, sodyum ya da potasyum iyonları gibi elektrik yükü taşıyan moleküller içeriye girmekte zorlanır. Bir iyon, kendisini pozitif ya da negatif yükleyecek şekilde bir ya da daha fazla elektron kaybetmiş ya da kazanmış bir atom ya da moleküldür. İyonların hücreden dışarıya çıkmaları ya da içeriye girmeleri gerektiğinde, hücre zarında onlar için bir protein aktarım sistemi vardır. Büyük moleküller için de hücre zarındaki proteinler gerekli izni sağlarlar. Hücre zarının iki aktarım sistemi vardır, bazı proteinlerle sağlanan bir kanal ve diğer proteinlerin taşıyıcı gibi davrandığı ya da aktif aktarımı sağladığı sistem.

Sodyum iyonu, vücut hücrelerimizin çoğunun dışında neredeyse hücrenin içindekinden yirmi kat daha yoğun olarak bulunur; potasyum iyonu ise tam tersidir. Bu yoğunluk farklılıkları, sodyumu dışarıya, potasyumu içeriye yollayan sodyum pompasından dolayıdır. Hücrenin dışındaki az yoğunlukla, hücrenin içindeki birçok molekülün yoğunluğunu eşitlemek için hücrenin içerisine su taşıyan ozmotik basınç varken, bu sodyum pompası, hücrenin patlamasını önlemek için önemlidir. Hücrenin su girişinin basıncından dolayı patlamamasının tek yolu sodyum pompalamak ve iç yoğunluğu azaltmaktır. Pompalama engellenirse, hücre patlar ve ölür. Hücrenin enerjisinin neredeyse üçte biri, ki bu bizim enerjimizin de üçte biridir, bu pompalamanın sürdürülmesi için gereklidir. Sodyum pompasının beslenmesi için kendi yaşamımızdan bu kadar adamak, olağandışı görülebilir; ama bu çok gereklidir ve canlı kalmamızı sağlar.

Hücrelerimiz enerji üretmek için glikoz şekerine ihtiyaç duyar; glikoz şekerinin içeriye girmek için özel bir mekanizmaya ihtiyacı vardır ve bu da insülin proteini gerektirir. Glikoz,

insülinin varlığında hücre zarından glikoz taşıyıcıları olarak bilinen molekül ailesi tarafından taşınır. Taşıyıcılar, hücrenin içindeki küçük kesecikler ya da kabarcıklardadır. İnsülin hücre zarına bağlandığında, bu kabarcıklardan hücre zarına aktarılır. Kabarcıklar, mikrotübül ağı boyunca gezer ve sonra da bağlanarak hücre zarıyla kaynaşır; kabarcıkların zarlarının içindeki taşıyıcılar, daha sonra glikozun hücreye taşındığı yer olan hücre zarına girer. Bu aktarımın başarısızlığı, daha sonra tartışacağımız şeker hastalığına neden olur. Protein yapımında kullanılan amino asitler; DNA gibi nükleik asitlerin yapımında kullanılan nükleotitler ve diğer temel moleküller için de taşıyıcı proteinler vardır.

Proteinlerdeki amino asitlerin sıralanmasının neye göre belirlendiğini görmek için, öncelikle genlere bakmalıyız. Hücrelerimizdeki çekirdekte bulunan genler, proteinler için ayrıntılı bir plandırlar, ve aslında protein yapısını ve bizim kalıtımımızı belirlerler.

5. Genler Nasıl Çalışır

DNA proteinleri nasıl kodlar?

Bazı bakteriler, 500'den az genle idare edebilirken, bizim her bir hücremizde neredeyse 30.000 gen bulunur. Aminoasit sekansını belirterek, proteinlerin oluşturulması için gerekli kodu sağlarlar. Anüsümüzün çevresindeki hücrelerde, beynimizdekilerde ve bütün farklı vücut yapılarımızda, aynı genlere sahibiz, ama her hücre tipinde farklı genler etkindir ve örneğin derimizde, sinir ve kas hücrelerinde üretilen farklı proteinler için kod sağlarlar.

Daha önce de bahsedildiği gibi, 46 kromozomumuzda, şaşılacak bir biçimde G-C ve A-T gibi üç milyar nükleotit eşi vardır. Bir tek insan vücudundaki hücrelerin içindeki DNAlar, bütün uzunluğuyla gerilip bu ipler birleştirilebilseydi, uzunluğu ne kadar olurdu? Bu sorunun cevabı, Dünya'dan Güneş'e 200 kez gidip gelinebilecek kadardır. Bunu düşünmenin bir diğer yolu da, 40 kilometre uzunluğundaki ipliklerin bir tenis topunun içine sığdırıldığını hayal etmektir. Hücrenin içinde,

DNA'nın büyük kısmı, proteinler tarafından yoğun formun içine paketlenir.

Hücreler, uzun DNA dizilerini kromozomlarda çeşitli yollarla paketlerler ve kromozomlar hücre bölünmesi için hazırlanırken bu sıkıştırma, 10.000 kat artabilir. Kromozomların paketlenmesiyle özel proteinler ilgilenirler. DNA bu protein parçacıklarının etrafına sarılır ve bu suretle, parçacıklar arasında bağlantı sağlanır. Ne kadar yoğun paketlendikleri, bölgelere göre çeşitlilik gösterir, bu paketlenmeleri geri alabilen ve deşifre edilmesini daha kolay hale getirebilen başka proteinler de vardır.

Uzun DNA molekülündeki A'lar, T'ler, C'ler ve G'ler, yirmi farklı tip amino asit alt biriminden oluşan proteinlerin kodlarını sağlamak için belirli bir sıraya göre düzenlenir. DNA bir mavi kopya işlevi görür; zira her protein için, proteindeki amino asit dizilişini kodlayan bir DNA uzamı, bir gen vardır. Genlerin dili, proteinlerin diline tercüme edilir. Nükleotitlerin belirli bir dizilişi, proteinlere amino asitlerin temel tabiatlarını anlatarak proteinlerdeki amino asit dizilişini belirler. Bu sistem, alfabedeki her harfin nokta ve tirelerle kodlandığı mors alfabesine benzer. Üçer üçer okunan nükleotitlerin dizilişi, protein boyunca amino asitlerin dizilişine karşılık gelir. Her üçlü nükleotit grubu, bir tane amino asit kodlar; örneğin, AUG metiyonin amino asidini kodlar. Dört nükleotidin üçlü gruplar halinde 64 kombinasyonu vardır; ama sadece 20 tane amino asit vardır. Diğer bir deyişle bazı üçlüler protein kodlamak için kullanılmazlar. Bunun yerine, protein kodlama dizilişinin bitişini belirtmek için noktalama işareti olarak kullanılırlar. Her üçlünün bir işlevi vardır, ama aynı amino asidi kodlayan birkaç üçlü grup olabilir. Sonuç olarak, proteinlerimizin her biri,

kendi dizilişini kodlayan bir gene sahiptir. En uzun gen, iplik boyunca yaklaşık iki milyon nükleotide sahipken, en küçüğü de yaklaşık bin tane nükleotide sahiptir.

DNA'mız, hücre çekirdeğinin içinde yer alan değerli bir bilgi deposudur. Ancak, proteinler, çekirdeğin içinde değil dışında, sitoplazmada sentezlenirler. Bu nasıl olabilir? İlk olarak, proteinin DNA kodu, başka bir nükleik asit olan mesajcı RNA'ya transfer edilir. Bu mesajcı RNA, DNA gibi dört nükleotidden oluşan bir dizidir, ama DNA'nın aksine tek iplidir; kromozomlarımızdaki DNA ise her zaman çift örgülü sarmal şeklindedir. Diğer bir farklılık ise, RNA'da, T bazı yerine A'ya rahatlıkla bağlanan urasil bulunur. Bu, bir RNA dizisinin DNA dizisi için tamamlayıcı olabileceği anlamına gelir. Mesajcı RNA, protein yapımı için bilgiyi DNA'dan sitoplazmadaki protein sentezi alanına taşıyan bir aracın olması gerektiği fark edilince keşfedilmiştir. Bu, benim kişisel kahramanım olan Güney Amerikalı bilim insanı Sydney Brenner ve Francis Crick'in Cambridge'de 1960'da Kutsal Cuma'da[3] diğer bilim insanlarıyla birlikte yaptığı bir tartışma sırasında akıllarına gelmişti. Daha sonra bu konuyla ilgili deneyleri yapmak için ABD'ye gittiler. Deneyler çok kötüye gidince, dinlenmek için kumsala gitmişlerdi ki tartışma sırasında Brenner, birden bire bağırdı: "Bu magnezyum!" Brenner'in engin bilgisi, deneyin çözeltisine yeterince magnezyum koymadıklarını fark etmesine neden olmuştu. Laboratuvara geri döndüler ve mesajcı RNA'yı keşfettiler.

Genin eylemini "etkinleştirmek", DNA'nın üzerindeki kodu, nükleotit bazlarının sekansını kopyalayan bir protein makinesinin mesajcı RNA'ya kodu transfer etmesidir. Transkrip-

3 Paskalya'dan önceki cuma (Ç.N.)

siyon olarak adlandırılan bu süreç, başlatıcı (promotor) bölge olan genin en sonunda bulunan DNA çift sarmalının küçük bir kısmının açılması ve çözülmesiyle başlar. Sonra, genlerin kodlama bazlarının sekansı, makine DNA ipliği boyunca hareket ederken, DNA ipliklerinin birinden, büyüyen mesajcı RNA molekülüne teker teker kopyalanır. Bu şekilde, tamamlayıcı nitelikteki kodlama sırasında, genlerden mesajcı RNA'ya transfer edilir. Süreç, başka tanınabilir sekans olan sonlandırıcı (terminatör) ile biter. Bu aşamada mesajcı RNA'nın bir proteinin amino asit sekansına dönüşme işlemi için hazır olduğu düşünülebilir, ama her zaman olduğu gibi hücredeki yaşam çok daha karmaşıktır.

Bizim hücrelerimiz gibi hücrelerde, birçok gen, proteini kodlamak için ihtiyaç duyulandan çok daha fazla nükleotit içerir. Bunlar, kodlama sekansını kesintiye uğratan intron adındaki kodlama dışı DNA kısımlarında bulunurlar. Mesajcı RNA üzerine kopyalanırlar, ama RNA'nın protein üretmek için uygun bir ulak gibi davranabilmesi için önce intronların kaldırılması gereklidir. Proteinleri kodlayan bölgeler, ekson olarak bilinirler. Sadece intronlar, eksonları bozmadan birbiriyle birleştiren RNA uç birleştirme adı verilen bir akıllı mekanizma yoluyla kaldırıldığında, mesajcı RNA'nın çekirdeği terk edip sitoplazmaya geçmesine izin verilir. Geriye tek bir zorluk kalır. RNA, intronları çıkartıp eksonları birleştirmek için uç birleştirme işlemine tabi tutulduğunda, birçok durumda eksonlar birden çok şekilde bir araya getirilebilir ve böylece başka proteinler kodlanabilir. Bu alternatif uç birleştirme, doğru proteinin doğru zamanda üretilmesi ve vücuda yerleştirilmesi için çok sıkı kontrol edilir. Alternatif uç birleştirme, vücudumuzda

genlerden iki kat daha fazla miktarda farklı proteinin bulunabilmesinin sebebidir.

Bir genin etkinleştirilip RNA'ya kopyalanıp kopyalanmaması, özel proteinlerin – transkripsiyon etmenleri – DNA'daki belirli kontrol bölgelerine bağlanmasına bağlıdır. Bu kontrol bölgeleri, proteinleri kodlamazlar, ama transkripsiyon etmenleri için tanıma yerleri sağlarlar ve mesajcı RNA'ya kod transferi yapan protein makinesinin işlevini yerine getirebilmesi için bunlara ihtiyaç duyulur. Diğer kontrol yerleri, gene yakın ya da uzak olabilirken, kopyalamanın başladığı yer olan başlatıcı bölge, kodlama bölgesinden hemen önce bulunur. Nükleotit dizisi kopyalayan protein makinesinin geni kopyalayabilmesi için doğru transkripsiyon etmenlerinin, doğru kontrol bölgelerinde olması şarttır.

Gen etkinliğinin kontrolü, birçok transkripsiyon etmenini kapsayabilir ve bu etmenler belirli bir gen için DNA kontrol bölgelerine bağlanırlar. Kontrol bölgeleri, kodlama bölgesinin dışındadır ve çok sayıda kontrol bölgesi vardır, bazıları kodlama bölgesinden oldukça uzaktadır. Kontrol bölgelerini arayıp bulan, transkripsiyon etmenleridir.

Yalnızca mesajcı RNA'ya çevrilen genler etkinleştirilir, kod açma işlemi gerçekleşmeyen genler etkinleştirilmez. Doğru transkripsiyon etmenleri kontrol bölgesine bağlandığında, gen mesajcı RNA'ya çevrilmeye başlar. Genin başlangıcında bir kontrol bölgesi bulunur, ama bu kontrol bölgesi uzaktaki DNA dizilerini de kapsayabilir ve sadece transkripsiyon etmenleri DNA'nın bu tür bölgelerine bağlanırsa, protein transkripsiyon makinesi işine başlar. Binlerce nükleotit uzaklıktaki DNA bölgeleri kullanılabilir. Transkripsiyon etmenleri, DNA'daki bu uzak yerlerden birine bağlanabilirler; DNA, bu etmeni gene

yakın bir kontrol bölgesindeki diğer etmenlerle birleştirmek için bükülür ve gen bu şekilde etkinleştirilmiş olur. Gen, kontrol bölgeleri etkin olduğu sürece, etkin olarak kalır.

Belirli bir gen için, birden çok kontrol bölgesi bulunabilir; zira genin etkinliğine birçok farklı durumda ihtiyaç duyulabilir. Bu kontrol bölgeleri gerçekten çok önemlidir; embriyonun gelişimini incelerken, onlara tekrar döneceğiz. Bir gen tarafından üretilmiş protein, birçok başka geni etkinleştirebilir veya hatta devre dışı bırakabilir, böylece hücrenin davranışını ve bunun zamanla nasıl değişeceğini belirleyen bir gen etkileşim sistemi kurulur.

Uç birleştirme işleminin ardından mesajcı RNA, çekirdeği terk eder, sitoplazmaya girer ve bir ribozoma gider. Ribozomlar, mesajcı RNA'nın nükleotit sekansının, mesajcı RNA boyunca bulunan bazlar tarafından belirlenen sıraya göre proteinlerin amino asit sekansına çevrildiği küçük yuvarlak protein sentezleme makineleridir. Ribozom tarafından mesajcı RNA'nın proteine çevrilmesi, transfer RNA'ları olarak bilinen küçük RNA moleküllerine dayanır; bunlar bir kodlama üçlüsünü tanıyabilir ve aynı zamanda bu üçlünün kodladığı amino aside bağlayabilir. Örneğin, tirozin amino asidi UAC ve UAU tarafından kodlanırken, lizin amino asidi, hem AAA hem de AAG tarafından kodlanır; bütün bunlar transfer RNA'ları tarafından algılanır. Ribozom, bunun ardından bir protein oluşturma makinesi gibi davranır. Hücredeki en karmaşık yapılardan biridir; hem RNA hem de proteinden oluşur. Ribozom makinesi, mesajcı RNA'yı aşağı indirir ve transfer RNA'ları tarafından sunulan amino asitleri birleştirir. Ribozomlar, hücredeki çoğu işlemde olduğu gibi, hızlı çalışırlar ve protein boyunca iki amino asidi bir saniyede birleştirirler. Proteinler, top-

lamda 20 saniyeden birkaç dakikaya kadar değişen bir zaman aralığında biçimlenirler.

Artık mutasyonun doğasını ve bunun, hücrenin davranışını nasıl etkilediğini anlayabiliyoruz. DNA'daki mutasyon, genin kodlama bölgesindeki bazların sırasını değiştirebilir, böylece amino asitlerin normal sırası da değişir. Bu proteinin nasıl büküldüğünü ve hangi işlevi yerine getirdiğini değiştirebilir ve böylece daha sonra üzerinde duracağımız ciddi pozitif ya da negatif sonuçları olabilecek kusurlu bir protein oluşturabilir. Yumurta ve sperm hücrelerindeki protein işlevini değiştiren mutasyonlar, bir sonraki nesle aktarılacak olduklarından, evrimin temelidir. Kontrol bölgelerinde DNA'daki değişimler de ne zaman ve hangi hücrenin içindeki genin etkin olacağını belirleyerek onu RNA'ya çevirebildikleri için hücre davranışlarını etkileyebilir.

İnsanların DNA'sı, tam üç milyar baz çiftiyle dizilmiştir. Bir genin ortalama uzunluğu, yaklaşık 27.000 baz çifti kadardır; ama – bu büyük bir "ama"dır – aslında, bu genlerde sadece yaklaşık 1.300 nükleotit çifti, yaklaşık 430 amino asidin proteinini kodlar. Birbiriyle ilişkisi olmayan iki insan arasındaki fark, yüzde 1'den azdır ve bu yaklaşık üç milyon nükleotit farklılığını kapsar.

Çoğu hücremizdeki bütün bu bilgileri anlamak zordur. Bütün insan süreçlerinin inceleme için kalın ciltlerle dolu büyük bir kitaplıkta sunulduğu Wellcome Trust'taki bir sergide şaşkına dönmüştüm. Bu ciltlerden herhangi birinin herhangi bir sayfasının açılması insanı şoke etmek için yeterlidir. Küçük puntolarla nükleotit dizisi ATGCTGACCGATTAGTCA... şeklinde devam eder, hem de her biri yaklaşık 5000 sayfa olan ciltler boyunca. Sadece buna bakmak bile, hücrelerin depolama

ve bu bilgileri kullanma kapasiteleri karşısında, insana korkuyla karışık bir saygı hissettirir. Hücrelerdeki dizilim, 2 metre uzunluğa kadar varır; peki hücre nasıl doğru geni bulabilir? Bir hücre, bu kitaplardan hangisindeki ve hangi sayfasındaki genin etkin hale getirilmesi gerektiğini nasıl bilebilir? Hangi genin etkin olup olmayacağı ve dolayısıyla mesajcı RNA'nın belirli bir proteini yapıp yapmayacağını ne belirler? Bu sorunun cevabı, hücrede hangi proteinin bulunduğunu, böylece hücrenin davranışını belirleyen temel özellikle aynıdır: hücre davranışının kontrolü.

Genlerin ne yaptığını ya da aslında bütün protein sentezi sürecinde pasif kalarak ne yapmadıklarını artık anlayabiliriz. Genler, sadece proteinleri kodlarlar ve onları etkinleştiren kontrol bölgelerine sahiptirler. Gen eşlenmesine sıra geldiğinde işi yapanlar, yine proteinlerdir. Her zaman hatırlanması gereken, embriyonun nasıl geliştiğine bakarken daha da açık hale gelecek olan, DNA'nın organizma için bir mavi kopya olmadığıdır. Embriyonun nasıl geliştiğini incelerken, bu daha da netlik kazanacaktır. Yine de, genlerin kodladıkları proteinlerle birbirinden çok farklı hücre durumlarını belirleyebilmesi çarpıcıdır. Hücrelerimizde yaklaşık 30.000 farklı gen vardır ve eğer biz birkaç yüz farklı proteinin belirli bir hücre durumunu belirleyebileceğini ve bu genlerin farklı kombinasyonlarını etkinleştirebileceğini düşünürsek, her biri eşsiz protein kombinasyonuna sahip, milyarlarca olası farklı hücre vardır.

Genlerin yapısı ve DNA'nın rolünün, artık daha da karmaşık ve korkutucu olduğu kabul ediliyor. Kromozomlarımızdaki DNA'nın sadece küçük bir yüzdesi, yüzde 2'den azı, aslında proteinleri kodlar. İşlevi bilinmeyen birçok tekrarlanan bölge vardır. Bu sebepten, DNA'nın çoğu sadece birikmiş çöp DNA

olarak düşünülmüştür. Tabi ki, bunlardan bir kısmı ne zaman ve hangi genin etkinleştirileceğini belirleyen kontrol bölgesidir. Ancak, DNA yine de fazlasıyla karmaşıktır. Tekrarlanan dizileri içeren kısım, kromozomların yüzde 10'u kadarını teşkil eder ve bu dizilerden bazıları bir yerden başka bir yere hareket eder. Bu atlama, DNA'nın bir kısmının kopyalanıp başka bir yere eklenmesini içerir. Birçok mutasyon (değişim), atlama yapan dizilerin kodlama ya da kontrol bölgesine denk gelmesi ve onun karakterini değiştirmesi yüzünden gerçekleşir. Bir gen için DNA önceden düşünülenden çok daha karmaşık da olabilir. Bazı genlerin, özel bir DNA yayılımına sahip olduğunu ve bu genlerin protein kodlama bölgelerinin, çok uzak yerdeki başka genlerle çakıştığını gösteren yeni kanıtlar var. Bu çakışmanın nedenini bilemiyoruz.

RNA, uzun zaman boyunca, genlerden aldığı mesajları, proteinlerin sentezlendiği ribozomlara taşıyan sıradan bir taşıyıcı olarak sayıldı. Ancak, çok yakın bir zamanda RNA'nın yaptığı bütün diğer şeyler de açıklığa kavuştu. DNA'nın, henüz işlevi bilinmeyen RNA'ya kopyalanmasının ne kadar önemli olduğu, dünya çapında büyük bir işbirliği sonucunda keşfedildi. Birçok farklı RNA'ya, protein üretimiyle ilişkisi olmayan DNA kopyalanır. Aslında, burada genlerin sayısından çok daha fazla kopyanın bulunduğuna dair iddialar var. Bilinen adıyla bu mikro RNA'lar, mesajcı RNA'nın işlevini ve proteine çevrilip çevrilmemesini düzenleyebilir ve bazı mikro RNA'lar hücrenin içindeki yüzlerce proteinin yoğunluğunu kontrol eder. Mikro RNA'lar, yaklaşık 20 nükleotit uzunluğundadır ve temel işlevlerinden biri mesajcı RNA'ya bağlanarak onu parçalamak, böylece protein üretilmesini engellemektir. Açık

bir biçimde, hücreye belirli proteinlerin sentezi için bir başka kontrol sistemi temin ederler.

Bütün proteinler, hücrenin sitoplazmasındaki ribozomda sentezlenir. Bazı ribozomlar, endoplazmik retikulumun zarı gibi yapılara iliştirilir. Bu ribozomlar tarafından üretilen proteinler, endoplazmik retikulumun içine beslenir ve onları çalışacakları yere yollayacak olan posta sistemine girerler. Proteinlerin taşınmasının yolu, yine hücre zarından geçer. Bu karmaşık ama çok etkili bir posta sistemidir. Mesajcı RNA'nın başka mesajcı hizmeti daha vardır; mesajcı RNA, proteinlerin ihtiyaç duyulduğu bölgeye aktarılır ve ancak o, oraya vardığında protein sentezlenir. Bir hücre göç ederken, hücrenin ön ucunda onu ileriye itecek filamentleri şekillendirmek için oldukça yüksek miktarda aktine ihtiyaç duyulur. Mesajcı RNA ön uca taşınır ve protein burada yapılır. RNA'nın nasıl aktarıldığı ve o ulaşana dek sentezlemenin nasıl engellendiği, halen net olarak anlaşılmayı bekliyor.

Hücreler zamanı da söyleyebilirler. Vücut fonksiyonlarımızın, günlük bir ritminin olduğunu ve hava yoluyla doğuya ya da batıya doğru seyahat ettiğimizde bunun altüst olabildiğini biliyoruz. Bu, sadece bizim uyuma-uyanma düzenimizi değil, aynı zamanda da hormon salgılama ve hem karaciğer hem de böbrek fonksiyonunu etkileyen bir ritimdir. Işık şiddetleri, bu günlük 24 saatlik döngüyü ayarlar. Işık gözümüzdeki retinaya ulaştığında, vücudumuzun ana zaman göstergesi olan beyinin özel bir bölgesine sinyal yollanır. Ancak, saati olan tek yer beynimiz değildir; görünüşe göre vücudumuzdaki her hücre 24 saatlik döngüye sahiptir. Karaciğer ve akciğer gibi farklı dokularda, günlük döngüye göre etkinleştirilip, devre dışı bırakılan genler vardır. Yirmi yıldır kültür ortamında olan hücre-

ler, tekrardan bu salınımı gerçekleştirebilir. Hücrelerimizdeki saat benzeri bu hareketin, sağlığımızla şimdiye kadar zannedildiğinden daha ilişkili olması muhtemeldir. Bunun için, birinin sadece depresyondaki hastaların uyku problemlerini ve jetlag'ın[4] ne kadar korkunç olabileceğini anımsaması yeterlidir. Gelecekte, belki de bütün hücrelerimizdeki tüm saatleri ayarlayabilmenin akıllıca yolları bulunabilir.

Tek yumurta ikizi olmayan herkes, eşsiz bir gen grubuna sahiptir. Bu sebepten dolayı, DNA analizi birinin kimliğini saptamak için kullanılabilir ve suç vakalarında veya kaza kurbanlarının kimliğinin tespitinde güçlü bir araçtır. Ancak DNA'ların dizilişi, birisi hakkında ne anlatabilir? O kişinin vücudu hakkındaki her şeyi anlatır mı? En azından kişinin genellikle birden fazla gende mutasyona sebebiyet veren bilindik bir genetik rahatsızlığı, halihazırda yaşadığı ya da gelecekte yaşayabileceğini kesinlikle söyleyebilir.

Sadece bir nükleotidin değişmesiyle DNA'da oluşan hasarın ciddi etkileri olabilir, çünkü bu hangi proteinin yapılacağını değiştirir. Hemoglobin genindeki bir tek nükleotidin değişmesi, orak hücre anemisine neden olur: protein yanlış bükülür ve hücreyi anormal bir orak şekline sokar. Kromozomlarda DNA'nın nükleotit sekansındaki değişiklikler veya mutasyonlar temel olarak eşlenme sırasında gerçekleşir. Ama DNA'nın hasar görebileceği ve mutasyona sebep olabileceği tek süreç bu değildir. Hücredeki diğer moleküller gibi, DNA da kendi uygun hedeflerine varmayı uman moleküller tarafından sürekli bombardımana tutulur. Ne yazık ki bu çarpışmalardan bazıları,

4 uçak yolculuklarında saat farkından dolayı ortaya çıkabilecek bir fiziksel rahatsızlık (Ç.N.)

kimyasal olarak DNA'yı farklılaştırabilir ve bir ya da daha fazla nükleotidin başkalarıyla değiştirilmesi sonucunda kodlamayı değiştirebilir. Bu tür değişimler, çoğunlukla kodlanan proteinin normal olmaması ve uygun biçimde çalışmaması anlamına gelir. Morötesi ışık, radyasyon ve bazı kimyasallar da mutasyonla sonuçlanacak değişikliklere yol açabilirler ve DNA sürekli çarpışmalara neden olan moleküllerin bombardımanı altındadır. Ancak hücreler ve evrim bunun oldukça bilincindedir ve DNA'nın ipliklerinden biri hasara uğrarsa çalışabilecek uygun tamir mekanizmaları bulunur. İplikler hasar gören bölgede özel proteinler tarafından ayrılır ve doğru nükleotit yerine konur.

Kromozomlarımızdaki DNA, umulduğu gibi sabit değildir. Tekrar eden diziler, kromozomun çevresinde atlayabilir. Ayrıca, hareketli genlerin bir başka yönü daha vardır: virüsler. Virüsler, aslında koruyucu protein tabakasıyla çevrelenmiş genlerdir. Virüsler canlı değillerdir ve sadece eşlenme mekanizmasını kullandıkları bir hücrenin içinde üreyebilirler. Virüsler esasen parazittir. Eşlenmeleri, genellikle parçalanan ve virüsü diğer hücrelere bulaşması için serbest bırakan hücre için öldürücüdür. Küçük genomları, hücrenin eşlenme makinesini çalmak için proteinleri ve enzimleri kodlar. En basit virüs, sadece 3 geni çevreleyen tek tip bir proteinden oluşan bir tabakaya sahiptir ve kızamıkçığa sebep olur. Daha karmaşık virüslerin, birkaç yüz geni ve gelişmiş bir kabuğu vardır. Virüslerin hastalığa nasıl sebep olduğuna da daha sonra tekrar döneceğiz. Bazı virüslerdeki "genler", DNA yerine RNA'dan yapılır.

Genler, hücrelerimizde hangi proteinin bulunduğunu saptayarak vücutlarımızın her bir noktasındaki gelişmeyi kontrol eder, ama genler hakkında, örneğin güzellik ya da hoşgörüsüz-

lük gibi kavramlar üzerinden konuşanlara çok sıcak bakmıyorum. Bu tür özelliklerin genetik bir temelinin olup olmadığı, yanıtlanması güç bir sorudur. Dil yanıltıcıdır. Mesela göz için, bir genimiz yoktur; gözün gelişiminde binlerce olmasa da yüzlerce gen etkindir; sadece birindeki bir hata bile büyük anormalliklere sebep olabilir.

Genlerin etkilerinin açıklandığı dil, karmaşıklığa sebep olur. Mantıklı hiç kimse, bir arabanın frenlerinin kazalara neden olmak için orada bulunduğunu söylemez. Ancak, uygun stenografi[5] kısaltmalar ya da özel işaretler kullanımına dayalı hızlı yazma yöntemi kullanılarak, homoseksüelliğe neden olan genler ya da suça eğilime neden olan genler hakkında birçok referans bulunabilir. Güvenli sürüş için şart olan frenler arızalanırsa, araba kaza yapar. Kesin olmamakla birlikte suça eğilimin genetik bir temeli varsa, bu suça eğilimi oluşturan "bir gen" nedeniyle ortaya çıkmaz, birçok gendeki değişimlerin sonucunda bu istenmeyen etki ortaya çıkar. Bu tür farklılaşmalar, örneğin beynin nasıl gelişeceğini etkileyebilir ya da yetişkin beyninin sinir hücrelerinin çalışma şeklini değiştirebilir.

Şu anda, bireydeki bütün genleri bilmenin bize hücrelerin nasıl işlediğini ya da embriyonun nasıl geliştiğini anlatmayacağını kavramak önemlidir. Şu sözleri düşünün: "değişme engel birleşmesine bence hiçbir yok bir gerçekten sevenlerin sevgiye sevgi yaparsa diye sevgili döneklik bir görünce demem başka yola saparsa saptı başka mutlu." Shakespeare'in ünlü bir sonesinin başlangıcından alınan bu sözler, şiirin konusunu ortaya koyar – anlaşıldığı kadarıyla aşk ve evlilik üzerinedir – ama ifade ettiği düşünceler konusunda bir fikir vermez. İnsan genomuyla aramızdaki ilişkinin şu anda bulunduğu konum bu-

5 kısaltmalar ya da özel işaretler kullanımına dayalı hızlı yazma yöntemi (Ç.N.)

dur. İnsan genomunun, yani bütün insan genlerinin DNA dizisini biliyoruz ve bütün bu DNA dizisinin bilgisine sahip olmak çok büyük bir başarıdır, çünkü bu yolla gelişimimizi ve yaşamlarımızı kontrol eden yaklaşık 30.000 genimizin her birini tanımlayabiliyoruz. Ancak bu genlerin her biri, şiirdeki bir sözcük gibidir ve kodladığı proteinin vücudumuzda nasıl davranacağını ya da diğer proteinlerle nasıl etkileşimde olacağını tek başına açıklayamaz. İnsan genomunun dizisini bilmek sadece başlangıçtır ve bunun bize anlatamayacağı çok ama çok şey vardır. Embriyonun gelişimini nasıl kontrol ettiğini bilmemiz gerekir; ancak ondan sonra sonenin nasıl okunacağını bilebiliriz:

Mutlu birleşmesine hiçbir engel yok bence
Gerçekten sevenlerin. Sevgi demem sevgiye
Bir döneklik yaparsa bir değişme görünce,
Başka yola saparsa sevgili saptı diye.[6]

Altı yıl önce, insan genom dizisinin iki farklı versiyonu yayınlanmıştı. Bu versiyonların ikisi de, farklı birçok bağışçının genomlarından elde edilmiş birleşik dizilerdi. Ancak, bunun ardından bu çalışmanın öncülerinden biri olan Amerikalı bilim insanı Craig Venter kendi genom dizisini yayınladı. Hiç kimse, genom dizisine bakarak Venter'i harekete geçiren şeyin ne olduğunu bilemez; ama bir genom dizisinden potansiyel olarak faydalı bilgiler edinilebilir, mesela çeşitli hastalık risklerini arttırdığı bilinen mutasyonlara bakılabilir.

Sadece genoma bakarak, bütünün nasıl işlediğini çözmek mümkün değil midir? Belki gelecekte, ama şimdi değil, soneyi kelimelerinden tekrar inşa etmekten çok daha fazlası yapıla-

6 Talat Sait Halman'ın çevirisinden alınmıştır. (Ç.N.)

bildiğinde. Canlı sistemleri anlamanın anahtarı, proteindir ve genler sadece protein yapmak için bilgi sağlarlar. İnsan genomunu bilmek, hücrelerin hangi proteinleri yapabileceğini bize anlatır; çünkü kodlama bölgeleri tanımlanabilir; ama gelişen embriyonun neresinde ve ne zaman üretildiklerini bize anlatması kolay değildir. Bu, genlerin kontrol bölgelerine bağlıdır; genomda bunların tanımlanabilmesi çok daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Ayrıca, hâlâ işlevleri bilinmeyen proteinler de vardır.

Kaç tane proteinin birbiriyle etkileşimde bulunduğunu çözmek de inanılmaz zordur. On binlerce protein hücre içerisinde birbirleriyle daimi bir iletişim içindedir ve genom tek başına bu etkileşimlerin sıralamasını asla vermeyebilir. Sözcüklerin, Shakespeare'in "Mutlu birleşmesine hiçbir engel yok bence gerçekten sevenlerin" dizesinden geldiğini bilebiliriz, ama analiz yapmayız. Gelecek, nükleotitlerin dizilişinin bize hücrenin davranışı hakkında ve DNA'dan proteine hücrelerdeki karmaşık etkileşimler hakkında ne anlattığını belirlemek ve ayrıca proteinlerin ne yaptığını görmek amacıyla yürütülecek araştırmaların çağı olacaktır.

6. Hücrelerimiz Nasıl Değiştirilir

Kök hücreler kendilerini nasıl çoğaltırlar?

Kök hücreler kendi kendilerini yenilerler; tekrar tekrar bölünerek birçok farklı hücre tipini ortaya çıkarırlar. Her gün vücutlarımızda bölünürler ve kan hücreleri, deri hücreleri, bağırsaklarımızı kaplayan hücreler, kemik gelişimindeki kıkırdak öncülleri ve hatta bazı sinir hücreleri ve sinirleri destekleyici hücreleri ortaya çıkarırlar. Bütün bu hücreler, sürekli kayıp yaşanan deri ve bağırsak gibi yenilenmeye ihtiyaç duyulan konumlarda bulunur. Bölünmeden sonra, yavru hücrelerden biri kök hücre olarak kalırken, diğeri deri hücresi gibi özelleşmiş bir hücre olarak gelişir. Hücreler simetrik olarak da bölünebilir, böylece iki yavru hücre de kök hücre olarak kalır.

Hem çok sayıda hücre bölünmesi gerçekleştirebildikleri, hem de farklı hücre tiplerini ortaya çıkarabildikleri için, kök hücreler çeşitli sağlık problemlerinde heyecan verici ve umut vaat eden bir tedavi yolu sağlarlar. Onarıcı tıbbın temeli olabilirler. Bütün hücre tiplerini ortaya çıkarabilme yeteneği olan kök hücreler, erken dönem insan embriyonundan, embriyonik

kök hücrelerden elde edilebilirler. Bu, birçok etik sorunu gündeme getirir; birçok insan, genellikle dini gerekçelerle erken dönem insan embriyonunu ve hatta döllenmiş yumurtayı insan olarak kabul etmekte ve dolayısıyla bunun üzerinde işlemler gerçekleştirilmesine ya da bundan hücreler alınmasına karşı çıkmaktadır. Bir diğer etik sorun da klonlanmayla ilgilidir: bir vücut hücresinden alınan çekirdeği, çekirdeği çıkartılmış olan yumurtaya naklederek, belirli bir insanın genleriyle bir embriyon oluşturmak ve bağışçının genlerinden kök hücre elde etmek, prensip olarak mümkündür. Hücre biyolojisindeki son gelişmeler, büyük anlaşmazlıkların ortaya çıkmasına neden olmakla birlikte, yeni olanakların da kapısını aralamıştır: kök hücreler kullanılarak Parkinson hastalarına sinir hücresi nakli ya da hasarlı kalplerde hücrelerin değiştirilmesi mümkün olabilecektir.

Kök hücrelerle ilgili bütün bu heyecan verici gelişmeler, döllenmiş yumurtanın nasıl geliştiğini anlamamızı gerektirir. Gelişme süreci anlaşılmadan, kök hücrelerin ve klonlanmanın gerçekten etik sorunlara sebep olup olmayacağını söylemek güçtür. Ayrıca, bu konuların çok tartışmalı olmasına neden olan çeşitli yanlış anlaşılmaları da düzeltmeye çalışacağım.

Keşfedilen ilk kök hücreler, kan kök hücreleriydi. 1960'ların başındaki muammalardan biri, radyasyonun neden bazı kanser türlerinin tedavisinde yardımcı olduğu ve yeni kemik iliği nakli tekniğiyle radyasyon tarafından hücrelerine zarar verilmiş kan sisteminin nasıl yenilenebileceğiydi. İki Kanadalı bilim insanı James Till ve Ernest McCulloch, ölümcül derecede radyasyon verdikten sonra farelere çeşitli miktarlarda kemik iliği enjekte ettiler. Till ulaştıkları sonucu şu şekilde anlatıyordu: "Daha çok ilik verdiğimiz hayvanların kurtulma oranının yüksek olduğu-

nu bulduk." Nakillerin hayvanları nasıl kurtardığını anlamak için, kemik iliği enjekte ettikten sonra farelerin kan oluşturan dokularını dikkatli gözlemlemeye başladılar. Bu deney dizisinde McCulloch, bazı hayvanların dalaklarında tuhaf çıkıntılar gözlemledi. Durumu Till şu şekilde anlatıyordu: "Her ikimiz de hücre kültürü deneyimine sahip olduğumuzdan, hemen koloniyi düşündük". Lisansüstü öğrencilerinin de yardımıyla bu tuhaf çıkıntıların, bir tür koloni olduğunu buldular; bunlar, nakledilmiş kemik iliğinden bir şekilde türeyen hücre gruplarıydı. Kök hücreler hakkında bugün de doğruluğunu koruyan bir tanım geliştirdiler: Kök hücreler, kendilerini yenilerler, farklılaştırılmış ardılları ortaya çıkarabilirler ve yaygın bir çabuk çoğalma kapasitesine sahiptirler. Onlar ve meslektaşları, daha sonra ilikten alınmış tek bir kök hücrenin, her tip yetişkin kan hücresini üretebileceğini gösterdiler.

Lösemi gibi hastalıklara sahip hastalara, kansere neden olan kök hücreler radyasyonla yok edildikten sonra yapılan kemik iliği nakli, oldukça başarılı oldu ve nakledilen kök hücrelerin değerini gösterdi. Kan sistemini yeniden oluşturmak için birkaç kök hücre yeterliydi, ama bir başka problem vardı: yakın akrabalardan bile gelseler, enjekte edilen hücreler bağışıklık sistemi tarafından reddedilebiliyordu.

Bütün kan hücrelerimiz, biz embriyonken karaciğerlerimizde oluşturulanlarla birlikte, kemik iliğimizin içindeki kan kök hücrelerinden gelirler. Bu kök hücreler bölünürler ve yavru hücrelerden biri, sahip olduğumuz birçok farklı tipteki kan hücrelerimizden birini, özellikle de kırmızı kan hücrelerimizi oluşturabilirler. Kök hücreler, aynı zamanda bağışıklık sistemimizdeki hücreleri ve kanımızdaki diğer hücre tipi çeşitliliğini de oluştururlar; bakteriler ve virüsler gibi işgalcilerde dahil ol-

mak üzere, çevrede bulunan her parçayı içine çeken makrofajları ve yaralanma olduğunda kanın pıhtılaşması için önemli olan trombositleri de kök hücreler oluştururlar. Kan kök hücreleri, ayrıca embriyonik gelişim sırasında şeklin değişiminden ya da meydana gelen bir hasardan etkilenebilen hücreleri de oluştururlar.

Kan kök hücrelerinin oluşturduğu ana hücre tipi, akciğerlerimizden dokularımıza oksijen taşıyan hemoglobin proteinini içeren kırmızı kan hücreleridir. Kırmızı kan hücrelerinin, 120 gün kadar kısa bir ömrü vardır ve bu, her saniyede iliklerimizde iki milyon kırmızı kan hücresi üretilen hücre topluluğumuz için ilginç bir durumdur. Kırmızı kan hücresi bölünemez; çünkü gelişimi sırasında çekirdeği, mitokondrisi ve fazlası dışarı atılır ve geri kalan her şey de hemoglobindir. Dışarı atılan içerikler, makrofajlar tarafından sindirilir.

Kök hücre, hangi tip kan hücresi oluşturacağını nasıl bilebilir ve bu farklı tipleri nasıl oluşturabilir? Kök hücrelerde, zaten bu tip kan hücrelerinde gereksinim duyulan temel genlerden bazıları etkindir ve hücre tiplerinin farklılaşması, bazı genlerin etkisiz hale getirilmesi ve diğerlerinin etkinleştirilmesiyle gerçekleşir. Bu, gen etkinliğini kontrol eden yaklaşık 200 transkripsiyon etmeni tarafından kontrol edilir. Kök hücrelere yakın olan hücre dışı proteinler, hücrelerin ne kadar çoğalacağını ve kök hücreden hangi hücre tipinin geliştirileceğini kontrol ederler. Kök hücrelerin bulunduğu ve kaderlerinin kontrol edildiği yer, niş olarak bilinir. Ayrıca, uzaktan sinyaller de alırlar; örneğin oksijen eksikliği tespit edildiğinde, böbreklerde oluşturulan bir hormon, kırmızı kan hücrelerinin üretimini tetikler.

Derimizin dış katmanları, normal bir yaşam süresinde yaklaşık bin kez yenilenir. Hücrelerin yenilenişi, deri hücrelerini

oluşturan ve bu süreci defalarca tekrar etme kapasitesi olan kök hücrelere dayanır. Deri kök hücreleri, derinin derin katmanlarında ve saç köklerinin tabanında bulunurlar. Deri kök hücreleri, keratinosidleri, yani cildimizin yüzeyine göç eden dış deri hücrelerimizi oluştururlar. Orada ölürler ve düz hale gelirler; ama keratin proteiniyle paketlenip koruyucu katman halini alırlar. Bu ölü hücreler, vücudumuzdan sürekli dökülürler ve evdeki tozların çoğunun kaynağıdırlar. Saç köklerindeki kök hücreler, hem saç köklerini hem de üstderiyi oluşturabilirler. Ayrıca, bağırsağımızı kaplayan katman, kök hücrelerin yeni hücreler sağlamasıyla neredeyse her hafta yenilenir. Diğer bir örnek ise, burnumuzdaki koku alan hücrelerdir. Ayrıca, beynimizin belirli kısımlarında, yetişkinlerde sinirler oluşturabilen kök hücreler de bulunur. Kaslarımız da kendilerine yakın kök hücrelere sahiptirler ve eğer bir kasımız zarar görürse, bu kök hücreler yeni kas hücrelerinin ortaya çıkmasını sağlayabilirler.

İki yavru hücreden birinin kök hücre olarak kalmasına nasıl karar verildiği, henüz tamamen anlaşılamamıştır. Kök hücre nişinin, çok büyük bir önemi vardır. Bir teoriye göre nişte, çevresindeki hücrelerden gelen sinyaller, hem kök hücre bölünmelerinin doğasını hem de yavru hücrelerin nasıl gelişeceğini belirleyebilir; yani niş hücreleri, bölünmeden sonra hangi yavru hücrenin kök hücre olarak kalacağını söyleyebilir. Ancak, mekanizma oldukça farklı olabilir ve hücrenin ikiye bölünmesi sırasında özel proteinlerin sadece yavru hücrelerden birine dağıtılmasına dayalı olabilir. Daha önce belirtildiği gibi, tek yumurta ikizlerinde olduğu gibi, kök hücrenin iki yavru hücre de kök hücre olacak biçimde bölünmesi ve belirli bir bölgede kök hücre sayısının artması da mümkündür.

Yetişkinlerde kan, bağırsak dokusu, deri ve sinirler gibi dokuların yenilenmesinden sorumlu olan kök hücreler, yalnızca sınırlı sayıda hücre tipi üretilebilirler. Ayrıca, kan kök hücrelerinin ilikte çalışması gibi, sadece çok özel ortamlarda çalışabilirler; özel bir nişe ihtiyaçları vardır ve kanımızda kan kök hücreleri bulunmasına rağmen, işlevlerini yerine getiremezler. Peki bu kök hücrelerin, normal davranışlarından farklı bir türde hücreyi oluşturmaları sağlanabilir mi? Kan kök hücreleri, sinir hücreleri oluşturabilir mi? Kök hücrelerin, normalde ürettiklerinden farklı hücreler de oluşturabildiğine dair iddialar var. Kemik iliği yok olmuş bir fareye sinir kök hücresi nakledildiğinde, yine ilikte kan oluşturan hücreler oluştuğunu gösteren bir rapor var. Ancak, bu bulgular çoğaltılamamıştır. Başka çalışmalarda, kemik iliği hücrelerinin, kültürlendikten sonra kanla ilgili olmayan bir hücre tipini ortaya çıkarabileceği görülmüştür; ancak bunu da doğrulamak mümkün olmamıştır. Kan kök hücrelerinin, karaciğerdeki hatalı bir gene bağlı karaciğer hasarını tamir edebildiği iddiaları, aslında karaciğer hücreleriyle kaynaşan ve böylece sağlıklı bir gen değişimini mümkün kılan hücrelerin enjekte edilmesine dayanıyordu. Ancak, embriyonik kök hücrelerin böyle problemleri yoktur.

Embriyonik kök hücreler, yetişkinlerde hücrelerin yenilenmesini sağlayanlarla karşılaştırıldığında çok özeldirler. Farklı tipte hücreler, geliştirme potansiyelleri neredeyse sınırsızdır; hatta her bir hücremiz, erken dönem embriyonda bu hücrelerden türemiştir. Erken dönem embriyonun iç hücre grubundan elde edilen embriyonik kök hücreler, vücudumuzdaki bütün farklı tipteki hücreleri oluşturabilirler, bu yüzden pluripotent[7]

7 bir canlıda bulunan değişik doku ve hücre tiplerini oluşturma potansiyeline sahip (Ç.N.)

olarak tabir edilirler. Eğer bu iç hücreler kültür ortamına yerleştirilirlerse ve normal besinleri sağlanırsa, göründüğü kadarıyla her on iki saatte bir bölünerek, süresiz olarak çoğalırlar. Üstelik daha da önemlisi, pluripotent özelliklerini sürdürürler. Embriyonik kök hücrelerin, geliştiği kültür koşullarını düzenleyerek, bunları sinir, kan ve kas gibi belirli hücre tiplerine dönüştürmek mümkündür. Fare embriyonik kök hücreleri, yumurtaları bile oluşturabilirler. Henüz bu pluripotent özelliğinin nasıl sürdürülebileceği yalnızca kısmen anlaşılmaktadır. Hücrelerin, diğer hücre tiplerine dönüşümünü engellemek ve hızla çoğalma yeteneklerini devam ettirmek için, tanımlanmış belli genler ve kültür şartlarına ihtiyaç vardır. Çoğu deneyde, erken dönem embriyondan kök hücreyi almak, embriyona zarar verir ya da onu öldürür. Ancak, erken dönem embriyondan tek bir hücre alıp, kültürde kök hücreleri oluşturma ihtimali de vardır ve bu embriyona zarar vermez.

Prensip olarak, bu embriyonik kök hücreler, belirli hücre tipleri eksik olduğunda ya da zarar gördüğünde doku işlevini yenileme yoluyla yenileyici ilaçlarda kullanılabilir. Belki, insan kök hücrelerinin en önemli potansiyel uygulaması, hücre temelli terapilerde kullanmak için hücre ve dokuların üretimidir. Bugün, bağışlanan organlar ve dokular, çoğunlukla hastalıklı ya da zarar görmüş dokuları yenilemek için kullanılır; ama nakil yapılabilen dokulara olan ihtiyaç, uygun malzemeden çok daha ağır basmaktadır. Kök hücreler, kültür ortamında belirli hücre tiplerine dönüştürülmek için yönlendirildiğinde, hücreler ve dokuların değiştirilmesi için yenilenebilir bir kaynak olanağı sunabilir; böylece Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, omurilik yaralanması, felç, yanıklar, kalp hastalıkları, di-

yabet, osteoartrit, romatizmalı eklem iltihabı gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabilir.

Parkinson hastalığı, diğer sinirlere sinyal vermek için dopamin kimyasalını kullanan belli bir grup hücrenin aşamalı olarak kaybına dayanır. Bu da, titremeye ve dengesizliğe sebep olur. Dopamin üreten embriyonik hücrelerin nakli, belirtilerde kayda değer bir gelişmeye sebep olmuştur. Ancak, henüz kök hücrelerden, hastalarda eksik olan tipteki sinir hücresi nakli ve böylece tüm işlevin yenilenmesi mümkün değildir. Detaylı mekanizma, henüz tam olarak anlaşılmasa bile, kök hücrelerin hareket ve his kaybına neden olan omurilik yaralanmalarına sahip hastalara nakli, umut vericidir. Sinir hücrelerinin değiştirilmesi, önemli bir problemdir ve bu alanda birçok araştırma yürütülmektedir.

Fareler üzerinde yapılan deneyler göstermiştir ki embriyonik kök hücreler, kalp krizi sırasında duran bir kalpteki kaslar gibi kas distrofisi yüzünden bozulmuş kasları yenilemek amacıyla ve insülin salgı hücrelerini yenileyerek tip 1 diyabetleri iyileştirmek amacıyla kullanılabilecektir. Bu, uygun niş sağlandığında nakledildikleri bölgeyi karakterize eden hücreleri oluşturan kök hücrelerinin kullanımına dayanır. Eğer işe yararsa, ilikteki hücrelerin naklinde olduğu gibi, bu yöntem, pankreas gibi organların naklinin yerine geçebilir. Son zamanlardaki diğer çalışmalar ise bir farenin akciğerindeki kök hücrelerin kuyruğa enjekte edildiklerinde akciğere döndüğünü göstermiştir ve bunun da akciğerde işlev bozukluklarının tedavisi için bir yol olabileceğini göstermektedir.

Bu tür deneyler cesaretlendirici olmakla birlikte, fareler üzerindeki çalışmalarda embriyonik kök hücrelerin, farenin derisine enjekte edildiklerinde birçok farklı hücre tipinden

oluşan bir tümöre neden oldukları unutulmamalıdır. Kök hücreler, insanlara gerekli özen gösterilerek enjekte edilmelidir. Başka birinden alınan kök hücrenin, yabancı olarak görülerek bağışıklık sistemi tarafından reddedilmesi de ayrı bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bağışıklık sisteminin olumsuz reaksiyon göstermesini engellemenin bir yolu, embriyonik kök hücrelerin genetik yapısını değiştirmek ve böylece, vücut tarafından yabancıymış gibi algılanmalarını önlemek olabilir. Çekirdek nakli, hastanın hücrelerinin birinden, hatta bağ doku hücrelerinin birinden alınan çekirdeğin, daha sonra gelişimine izin verilen bir yumurtaya yerleştirilmesiyle bunu gerçekleştirilebilir. Bu yöntem işe yararsa, hastayla tıpatıp aynı genetik yapıya sahip olan erken dönem embriyondan, embriyonik kök hücrelerin izole edilmesi mümkün olur. Bu embriyonik kök hücreler, bağışıklık reaksiyonuna sebep olmaz. Ancak, son zamanlarda insanlar ve primatlar üzerinde yapılan çalışmalardaki başarıya rağmen, çekirdek naklinden sonra geliştirmek için insan yumurtalarının alınmasının güç olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca problem varlığını sürdürebilir; hastadan klonlanma yoluyla alınan hücrelerdeki genler, asıl problemi yaratan genleri içerebilir.

Bağışıklık sisteminin olumsuz reaksiyon göstermesini engellemenin bir diğer yolu, pluripotent kök hücrelerin, doğrudan hastaların normal vücut hücrelerinden türetilmesidir. Neyse ki, bu konuda önemli bir ilerleme yaşanmıştır. Bir hücrenin, embriyonik kök hücrenin özelliklerine sahip olması için etkin olması gereken genler tanımlanmıştır; sadece dört tane anahtar gen vardır. Bu, protein transkripsiyon etmenlerini kodlayan bu dört geni tanıtmak için bir virüs kullanılarak, fare ve insan deri hücrelerinden embriyonik hücrelere benzeyen hücrelerin

türetilebileceğini göstermiştir. Transkripsiyon etmenleri, hücrelerin kök hücreler gibi olması için gerekli genleri etkinleştirir. Bu, vücut hücrelerinden embriyonik kök hücrelere şekil, çoğalma ve gen ifadesi olarak benzeyen yüksek kalitede hücre üretilebilmesini sağlar. Bu hücrelerin yüksek kalitesi, bu teknoloji kullanılarak hastaya özel pluripotent kök hücrelerin üretilmesi olasılığını vurgular. Ancak, hücrenin içine transkripsiyon etmenleri konulurken retrovirüs kullanımından dolayı bu hücrelerin bir tümör oluşumuna sebep olabileceğiyle ilgili bazı kanıtlar vardır ve bu daha çok araştırma gerektirmektedir. Normal hücreleri, kök hücrelere dönüştürmek için yeniden programlamanın moleküler yollarını anlamak ve en sonunda da bir virüste bulunanlar gibi, potansiyel olarak zararlı genleri aktarmaksızın yeniden programlamayı başarmak için çok daha fazla çalışma gereklidir. Başarılı olursa bu, kurşunu altına çevirmeye eş değer olur. Ayrıca, testislerden embriyonik kök hücre elde edilebileceğini gösteren yeni, umut verici çalışmalar da var.

Hücre biyolojisinde son zamanlarda kaydedilen ilerlemeler, etik sorunlar ve dini grupların itirazlarının yanı sıra, patent ve yasal sorunları da beraberinde getirmiştir. 1988'de Wisconsin Üniversitesi'ndeki bilim insanları, insan embriyonik kök hücrelerini ayrıştırıp kültür ortamına yerleştirdiler ve daha sonra da ilgili teknikle birlikte bunun patentini aldılar. İnsan embriyonik kök hücrelerini, insan yumurtalarının sınırlı miktarından dolayı elde etmek zordur. Kök hücrelerle ilgili çalışmalar yürütenlerin çoğu, bu gelişmeden büyük bir rahatsızlık duydu. Nisan 2007'de ABD'deki patent ofisi, önceki kararını geri aldı; ama ne yazık ki bu karar tekrar alındı ve patentler tasdik edildi.

Deneysel çalışmalar için embriyonik kök hücresi üretmek amacıyla insan yumurtalarının azlığı sorununu bertaraf etmenin bir yolu, diğer hayvanlarla kimera'lar[8] üretmektir. İnsandan alınan genlerle, inekler gibi başka hayvanların yumurtalarını kullanarak, insan benzeri embriyonik kök hücreleri üretmek mümkündür. Bir insan hücresinden, mesela deri altından alınan bir bağ doku hücresinden alınan çekirdek, embriyonun gelişiminin erken döneminde ayrıştırılmış bir inek yumurtasına nakledilebilir. Bütün anahtar genler insandandır ve sadece mitokondride proteinleri kodlayan birkaç gen inektendir. Ayrıştırılmış hücreler, çekirdekleri uygun bir hastadan alındığında, insanların genetik hastalıklarını araştırmak için çok değerli bir materyal olabilirler. İngiliz otoriteler, bazı dini grupların protestolarına rağmen bu tür çalışmaları sevindirici buluyorlar.

Erken dönem embriyondan, insan embriyonik kök hücresi elde etmeye karşı şiddetli etik itirazların çoğu, embriyonun hasar görmesi ve ölmesi temeline dayanır ve bunun esasen bir insanı öldürmek ve insan hayatına saygısızlık olduğu savunulmaktadır. Bu bağlamda bazıları için önemli olan nokta, embriyonun araştırma ya da tedavi amacıyla üretilmesidir. Ancak belirli bir amaç doğrultusunda potansiyel bir yaşam yaratmak, daha da büyük itirazlara yol açmaktadır.

Roma Katolik Kilisesi, döllenmiş yumurtanın yeni doğmuş bir bebeğe ya da bir yetişkine eşit olduğunu savunmaktadır. Bu görüş savunulurken hiçbir bilimsel sebep ileri sürülmemektedir. Thomas Aquinas bile, embriyonun ya da ceninin, bedeni rasyonel bir ruh tarafından bilgilendirilmeden bir insan sayıl-

8 Yunan mitolojisinde geçen birkaç farklı hayvanın parçalarından oluşan hayali bir hayvan (Ç.N.)

mayacağını savunmuştur. Aziz Augustine'e göre 'canlanma', yaşamın başlangıcı, ruhun içeri girdiği ve embriyonun ya da ceninin vaftiz edilebileceği zaman, erkekler için 40, kadınlar için 80 günün ardından başlar; Augustine daha sonra bu süreyi hem erkekler hem de kadınlar için 40 olarak değiştirmiştir. Son otuz ila kırk yılda, Katolik Kilisesi, İncil'de erken dönem embriyonun insan olduğunu destekleyen hiçbir şey olmamasına rağmen, ruhun en başından beri orada olduğuna karar vermiştir. Katolik Kilisesi ve birçok evangelist Protestan grup, masum insan yaşamına saldırı olarak değerlendirdikleri embriyonik kök hücre çalışmalarının tamamen yasaklanması için çağrıda bulunmuştur. Öte yandan başka birçok Hıristiyan kilisesi ve Yahudi gruplar ise, ciddi tıbbi vakalar için geliştirilebilecek potansiyel tedavilere işaret ederek kök hücre araştırmalarını desteklemektedir.

Amerika'daki Ulusal Sağlık Enstitüsü, kök hücrelerin kaydından embriyonik kelimesini çıkartıp, yerine pluripotent kelimesini koymuştur. Araştırmalar için insan embriyosunun kullanımına bile itirazlar vardır. Ancak erken dönem embriyon, döllenme anından itibaren insan değildir ve bu yüzden öncü yaşamcılar[9] tarafından bir tez olarak kullanılmamalıdır. Örneğin, erken dönem embriyo, iki haftalık zamanda ikiz şekilde gelişebilir; yani net bir biçimde henüz insan değildir. İngiltere'de embriyoloji ve döllenme konusundaki sorumlu kurum (Human Embriyology and Fertilisation Autority) on dört günden sonra hiçbir embriyo üzerinde, rıza olmaksızın deney yapılmaması için yasaları uygulamaktan sorumludur. Yasaya uymamak, cezai kovuşturmalara yol açabilir.

9 pro-lifers: kürtaja ve embriyonik araştırmalara karşı olan, döllenmiş yumurtayı insan olarak kabul eden bir grup (Ç.N.)

Bütün döllenmiş embriyonların yaklaşık çeyreği, anne rahminde erkenden ölüyorlar ve İngiltere'de her yıl yaklaşık 200.000 kürtaj gerçekleştiriliyor. Herhangi bir şekilde bu ölümlerin bir bebeğin ya da yetişkininkiyle aynı olduğu düşünülebilir mi? Kendi görüşüm, sadece asgari teknik destekle anne karnının dışında yaşayabilecek durumda olan, yani yaklaşık 36 haftalık embriyon, insan haline gelir. Bu alanda önde gelen çalışanlardan Anne McLaren, döllenmiş yumurtaların insan olduğunu düşünenlerden kaç tanesinin, yüz tane döllenmiş yumurtayı yanan bir binadan kurtarmayı, bir bebeği kurtarmaya tercih edeceğini merak etmektedir.

Ayrıca IVF[10] uygulamalarında, döllenen yumurtaların bir ya da daha fazlasının, anneye nakledilebileceği aşamaya kadar gelişmelerine izin verilir ve bu süreçte bu tür embriyonların birçoğunun nakledilmeyerek fiilen yok edildiğini de unutmamak gerekir. İngiltere'de 1991 ve 2005 yılları arasında, bir milyonun üzerindeki embriyon, IVF yoluyla yaratıldı ve hiç kullanılmadı. IVF ve kök hücre yaratmak arasında etik olarak hiçbir fark yoktur, ikisi de daha sonra ölecek ya da yok edilecek embriyonların yaratımına ihtiyaç duyar. İnsanlar, dini sebeplerden dolayı ikisine de karşı olabilir; ama birini destekleyip diğerine karşı olamazlar. IVF'nin çok büyük bir değeri vardır, gelecekte kök hücrelere de aynı değer verilecektir.

Hiç kuşkusuz, erken dönem insan embriyonlarının alınması ve bu embriyonların implantasyon için hücreler elde etmek amacıyla veya doku mühendisliği için kullanılması, bazı insanlarda ciddi bir rahatsızlık yaratmaktadır. Ancak, olumsuz tepkiler bu tür sorunları tartışmak için iyi bir yol değildir. Kime zarar verilmektedir? İlk kalp nakli de insanlar tarafından

10 In Vitro Fertilisation: tüp bebek (Ç.N.)

korkuyla karşılandı; ama şimdi binlerce minnettar alıcı var. Bu tür itirazları gündeme getiren kişilerin, kendi sinir hücreleri ya da kan oluşturan hücreleri yenilenmesi gerektiğinde, olumsuz tepkileri minnettarlık hissine dönüşebilir.

İnsan embriyonunun doğasını daha net olarak aydınlatmak için, şimdi yaşamın eşsiz bir boyutunu, bütün hayvanların tek bir hücreden, yumurtadan gelişimini inceleyelim.

7. Nasıl İnsan Oluyoruz

Tek bir hücreden nasıl gelişiyoruz?

Sadece tek bir hücrenin, yani döllenmiş yumurtanın, tamamen hatasız bir şekilde biz insanlar gibi karmaşık ya da fil gibi büyük, sinek gibi küçük bir şeyi oluşturması, halen şaşırtıcıdır ve atalarımız için ise tamamen beklenmedikti. Peki, bunu nasıl yapar? Hem insanın hem de hayvanların embriyondan geliştiği yüzyıllardır biliniyor. Problem, bu embriyonun doğası ve gelişmenin nasıl gerçekleştiğiydi. Bizim, bir grup hücreden oluştuğumuz ve tek bir hücreden, yumurta döllendiğinde meydana geldiğimiz bilinene kadar hiçbir gelişme yaşanamazdı.

Milattan önce 5. yüzyılda Hipokrat, kökenlerimizi ateş ve nem ile birlikte ıslaklık ve katılaşma kavramları üzerinden açıklamaya çalıştı. Bir yüzyıl sonra, Aristoteles cevaplanması yüzyıllar alacak sorular ortaya attı. Embriyonun bütün parçalarının aynı anda var olup olmadığını ya da birbirini takip ederek oluşup oluşmadıklarını sordu. Her şeyin görüntüsü ve şekli en başından belirlenmiş miydi, yoksa bir balıkçının ağını örmesine mi benziyordu? Bu iki süreç, preformasyon ve epige-

nez olarak bilinmeye başlandı. Aristoteles, epigenezi destekliyordu.

Aristoteles'in embriyonun nasıl geliştiğine ilişkin anlayışa etkisi çok büyüktür ve fikrini destekleyen ya da ona karşı olan herhangi bir kanıt olmamasına rağmen, fikirleri 17. yüzyıla kadar varlığını korumuştur. Daha sonra, fiziksel ya da kimyasal güçlerin embriyonu biçimlendirebileceği ve insan gibi karmaşık şekilleri oluşturabileceği pek inandırıcı görünmeyince, epigeneze karşı çok güçlü itirazlar oldu. Böylelikle, embriyonun en baştan biçimlendiğini kabul eden karşıt görüş egemen oldu. Bütün embriyoların dünyanın başlangıcından beri var olduğuna dair dinsel bir inanış vardır. 18. yüzyılda yaşamış ünlü İtalyan embriyolojisti Marcello Malpighi bile, preformasyon kuramından bağımsız bir tutum sergileyemedi. Tavuk embriyonunun gelişiminin doğru tanımını yaparken bile, preformasyonu savunmaya devam etmiş ve ilk aşamaların görülemeyecek kadar küçük olduğunu iddia etmişti. Diğer preformasyon savunucuları, her spermin başında embriyonun tam formunun görülebileceğini ileri sürdüler. Preformasyon savunucularının başı olan Fransız Charles Bonnet, kendisine eğer preformasyon doğruysa ilk tavşanın içinde milyarlarca tavşan olması gerektiği söylendiğinde, insanın hayal gücünün bu sayıya eklenen sıfırların altında ezileceğini söyleyerek karşılık verdi.

Ancak, 1840'larda yumurtanın vücuttaki bütün hücreleri oluşturan bir hücre olduğu anlaşıldığında, hücrelerin keşfi, embriyonların gelişimiyle ilgili bu fikirleri tamamen değiştirdi.

Embriyon gelişirken, hücreler arasında karmaşık etkileşimler gerçekleşir ve hücre grupları genellikle tabakalar halinde yeniden düzenlenir. Peki, ilk hücreler neyin nasıl yapılacağını nasıl bilebilir? Bir ihtimal, yumurta zaten gelişmiş bir kalıba

sahipti ve kendi bünyesindeki belirleyici faktörler, bölünme sırasında karmaşık bir mozaiğe dağıtılıyor ve böylelikle hücrelerin kaderi belirleniyordu. Bu, biraz preformasyona benzer bir teoriydi. Daha sonraları, çok önemli deneyler yapıldı. Bu görüşü destekleyen bir deney dizisinde, ilk bölünmeden sonra bir kurbağa embriyonunun iki hücresinden biri sıcak iğneyle öldürülmüş ve diğer hücre düzgün şekilli yarım larva olarak gelişmişti. Daha sonra, yüzyılı aşkın bir zaman önce, Hans Driesch denizkestanesi embriyonunun iki hücreli aşamasında hücreleri ayırdı ve her birinin küçük ama normal larvalar oluşturduğunu gözlemledi. Ayrıca, bugün birçok hayvan embriyonunun iki hücreli aşamada ayrılmasıyla ikizler elde edilebileceği iyi biliniyor. İnsan tek yumurta ikizleri, embriyonun çok sonraki bir aşamada, döllenmeden iki hafta sonra, bölünmesinden meydana gelir.

Bizim kendi gelişimimiz döllenmeden sonra başlar ve yumurtanın kendisinde bir kalıbın olduğuna dair çok az kanıt vardır. Döllenmeden sonra hücre bölünmesi, büyüme olmaksızın meydana gelir ve boş bir küre şeklindeki hücreler katmanının içinde yaklaşık 30 hücreyi ortaya çıkarır. Hücrelerin dış katmanı, embriyona değil, plasenta gibi diğer yapılara katkıda bulunur. Geliştiğimiz ve embriyonik kök hücrelerin elde edildiği yer ise iç hücrelerdir. Bunlar vücut hücrelerinin herhangi bir tipini oluşturabilirler. Bu, erken aşamada iç hücrelerin her şeyi oluşturmasını ve gelişimin bu aşamasında hiçbir farklılıklarının olmamasını akla uygun kılar. Enteresan soru ise, daha sonra hücrelerin nereye gideceğini ve ne yapacağını nasıl bilebildiğidir. Gözün ya da midenin bir parçası olduklarını nasıl bilebiliyorlar? Her şey, genler ve proteinler arasındaki etkileşim ağına bağlıdır; doğru proteinlerin, doğru yer ve doğru za-

manda oluşturulduğu ve de hücrelerin, embriyonun gelişmesi için doğru şeyi yaptığı bu şekilde belirlenir.

Embriyonun gelişimi, beş ana hücresel mekanizma içerir: hücre bölünmesi, kalıp oluşumu, şeklin değişmesi, hücrenin farklılaşması ve büyüme. Embriyondaki ilk hücre bölünmesi, klivaj olarak bilinir; bu aşamada yumurta, aralarından bazıları embriyonik kök hücre olan daha küçük birkaç hücreye bölünür. Kalıp oluşumu, uzuvlar ve sinir sistemi gibi birçok yapının konumsal organizasyonunun gelişimidir. Kalıp oluşumu, hücrelerin kimliklerinin atanması sürecini de kapsar; bu sayede, örneğin bir ucunda omuz kemiği, diğer ucunda parmaklar olan kollarımızın kalıbı gibi bir kalıp geliştirebilirler. Kalıp oluşumu resim yapmak gibiyse, şeklin değişmesi heykel yapmak gibidir; zira hücreler önemli bir hareketlilik içindedir ve hücre katmanlarının şekilleri değişir. Omurilik, başlarda düz bir hücre tabakasıdır; bu yapı kıvrılır, sonra da kıvrılan kenarlar buluşur ve boş bir kanal oluşturmak için birleştirilir, böylece omurilik oluşur. Tabii ki, omurilikte birçok sinir vardır ve bunların nasıl şekillendikleri hücre farklılaşmasıdır. Hücre farklılaşması, vücudumuzda bağırsaklar, deri gibi yüzlerce farklı hücre tipini oluşturur. Daha sonra, embriyonun farklı kısımlarının boyutlarında büyümeler gerçekleşir; bunların çoğu doğumdan sonra yaşanır.

Bütün bu etkinlikler, hücrelerde var olan protein tipleri tarafından kontrol edilirler ve bunlar da, hangi genlerin etkin olduğuna göre belirlenirler. Bu genleri etkinleştirmek veya devre dışı bırakmak, bu nedenle temel gelişim sürecidir. Gelişen burnun hücrelerindeki genler, ayak parmağındakilerle aynıdır; ama bu iki bölgede etkin olan genler oldukça farklıdır. Daha önceden gördüğümüz gibi, transkripsiyon prot inlerinin bağ-

landığı ve geni etkinleştirip devre dışı bıraktığı kontrol noktaları vardır. Genin etkinliğindeki değişimler, hem bir hücredeki olayların sıralaması hem de hücreler arasındaki sinyalleşmelere göre belirlenir. Örneğin, Z geni dışsal bir sinyalle etkin oluyorsa, Z geninin proteini Y geni için pozitif, A geni için negatif transkripsiyon etmeni olabilir ve bu da sırasıyla genlerin etkinleştirilmesi veya devre dışı bırakılmasına neden olabilir. Embriyondaki hücrelerin her birinde binlerce gen etkindir ve bunların embriyonik gelişme sırasında kontrol edilmesi gerekir. Hücrelerin gündelik etkinliklerini devam ettirmelerini sağlayan birçok gen de vardır; bunlardan çoğu bütün hücreler için ortaktır ve embriyonun gelişimsel programının bir parçası değillerdir.

Sizi ve beni oluşturan bütün bu hücreler, başlangıçtaki iç hücrelerden oluşturulan hücre tabakasından gelir. Hücre tabakasından bir vücut oluşturmak, hücreler zeki bile olsalar, çok karmaşık bir görevdir. Sadece hücrelerin farklı yerlerde ve zamanlarda ne yapacaklarını bilmesini sağlayan kalıba değil, ayrıca şekillerde ve hareketlerde temel değişiklikler de söz konusudur. Vücudumuzu oluşturan üç hücre katmanı, bu tabakadan gelir: ektoderm, mezoderm ve endoderm. Ektoderm, en dış katmandır ve derimiz ve sinir sistemimizi şekillendirir; daha aşağıdaki mezoderm, kas, iskelet, kalp, kan ve böbreği içerir. Üçüncü ve en iç katman endodermdir; bağırsakları, karaciğeri ve akciğeri kapsar. Bu üç hücre katmanı, başlangıçtaki tabakadan gelir; ektoderm bu tabakanın dışında bırakılarak endoderm ve mezoderm alta girmelidir. Bu süreç gastrulasyon olarak bilinir.

Bağırsaklar, kaslar, iskelet ve kalp gibi iç yapıları oluşturan hücrelerin başlangıçta embriyonun dışında olması ve gastru-

lasyon sırasında içeriye hakaret etmek zorunda kalması, hayvan embriyonlarının özgünlüğüdür. Bu tabakanın ilk ortaya çıkışı, hangi ucun baş ve hangisinin kuyruk olduğu gibi embriyonun ana eksenlerini belirler; ayrıca üç hücre katmanını da belirler ve mezoderm ile endodermin kendilerine uygun konum için tabakanın altına hareket etmeleri gerekir. Bununla ilgili bilindik bir sözüm var: "Hayatımızdaki en önemli an, doğum, evlilik ya da ölüm değildir, ama gastrulasyondur." Bunda bir doğruluk payı vardır.

İnsan gelişiminde gastrulasyon, oldukça karmaşıktır ve tarifi zordur; ama sürecin temel özellikleri denizkestanesinin gastrulasyonu yoluyla güzel bir biçimde anlatılabilir. Gastrulasyon, embriyonun şeklindeki bir değişimin çarpıcı bir örneğidir ve hücreler hareketler için güç sağlamalıdır. Denizkestanesi yumurtaları ve embriyoları, kolayca elde edilebildiğinden ve saydam olduğundan gastrulasyon sırasında hücre davranışını gözlemlemek için mükemmeldirler. Dişi denizkestaneleri çiftleşme mevsiminde kolayca açılabilir ve yumurtalar bir kaba konup, erkekten bir damla sperm eklenerek döllenme gerçekleştirebilir. Bir saat içerisinde yumurta bölünmeye başlar ve gelecek on saat içinde bunu neredeyse on kez tekrarlayarak sadece bir hücre kalınlığındaki hücre katmanı tarafından biçimlendirilen boş bir küre oluşturur.

Hücreler, daha sonra gastrulasyon sürecinden geçer ve bir besleme larva oluşturur. Denizkestanelerinde gastrulasyonun ilk aşaması, bağırsağın oluşacağı bölgedeki yaklaşık altmış hücrenin, embriyonun boş olan iç kısmına hareket etmesidir. Bu hücreler, mezoderm, embriyonun kasları ve iskelete konulacak hücreleri oluşturur. Doğru yeri bulmak için filopodya olarak adlandırılan uzun, ince, parmak benzeri uzantılarını kullanır-

lar; uçlarıyla bir hücreye temas ettiklerinde daralıp hücreleri çekebilirler. Bu, denizden kaygan bir kayaya çıkmak gibidir; en iyi hangi noktasından kavrayabilirseniz oradan çıkarsınız. Sonra bağırsak, yani endoderm, aynı bölgedeki hücrelerin katlanmasıyla şekillenir ve bu katlanma, içteki boşlukta diğer taraftaki hücrelere ulaşılana dek devam ederek bir ağız oluşturur. Bu, bir balonunuzun olması ve parmağınızı balonun diğer tarafına dokunana kadar içeri bastırmanız gibidir. Embriyonda bağırsağın ucu, bağırsağı diğer tarafına çeken filopodyayı uzatır. Embriyonun diğer tarafına dokunduğunda, onunla birleşir ve bir açıklık, daha doğrusu bir ağız oluşur. Bu süreci izlemek çok ilgi çekicidir ve asıl olarak genişleme ve daralmalardan ibaret olan epey basit hücresel kuvvetler aracılığıyla, embriyonun şeklindeki bütün değişimleri anlatabilmenin mümkün olduğunu gösterir. Benzer süreçler, bizdeki gastrulasyon sürecinde de gerçekleşir; ama sistem çok daha karmaşıktır. Tabii ki, bütün bu etkinlikler proteinlerin doğru zaman ve yerlerde oluşturulmasına ve de genlerin etkinleştirilip devre dışı bırakılmasına bağlıdır.

İnsanlardaki gastrulasyonun ilk net işareti, katmanın gelecekteki arka ucundan yoğun bir hücre serisinin gelişimidir; asıl beden eksenimizle ilgili olan kanal, bu şekilde oluşur. Bu çizgilerin ucunda, düğüm olarak bilinen bir düzenleme bölgesi yer alır ve eğer düğümler tabakanın diğer kenarına nakledilirse, yeni bir çizgi gelişir. Çizgi ilerledikçe, kenardaki hücreler de çizgiye doğru ilerler, bunun içinden geçerek tabakanın altındaki bölgeye ulaşır ve önce endoderm, sonra da mezodermi oluşturur. Bütün bu iç hareket tamamlandığında, çizgi embriyonun arka ucundaki başlangıç noktasına döner. Artık çizginin ucunda gelecekteki baş bölgesi vardır.

Bu esnada yüzeydeki katman, yani ektoderm, omurilik ve beyni oluşturan tüpü şekillendirmek için orta çizgiye doğru kıvrılmaya başlar. Bunun altında, geri çekilen mezoderm arkasında somit olarak adlandırılan, küçük doku bloğu çiftlerini bırakır; her iki tarafta birer tane bırakılan somit'ler, daha sonra omurları ve sırt ve uzuvların kaslarını oluşturur. Embriyonda somit'lerin bu parçalı kalıbının oluşumu, bunları oluşturan hücrelerdeki bir iç saat tarafından belirlenir; mezoderm geri çekilirken, saatin salınımı ayrılmış doku bloklarına dönüştürülür. Hücreler, salınımın doğru aşamaya her gelişinde bir somit oluşturur ve bunlar geri çekilen mezodermin ucunda doğru konumda yer alır. Embriyonun temel beden planı artık bellidir ve uzuvlar daha sonra ana bedenden çıkan filizlerinden gelişirler.

Embriyonun başı/kuyruğu ve önü/arkası artık tanımlanabiliyor olsa da, sağlak ya da solak olma problemi varlığını sürdürür. Vücudumuzun birçok organı simetriktir; uzuvlarımız simetriktir ama kalbimiz soldadır, karaciğerimiz sadece sol loba sahiptir ve mide ile dalak sol tarafta bulunur. Sağlak ya da solak olma durumu, incelikli bir konudur. Karanlık bir odada simetrik biriyle yapılan telefon görüşmesinde vücudunun hangi tarafının sol, hangi tarafının sağ olduğunu söyleyebilir misiniz? Hayır söyleyemezsiniz, bu gösterilmesi gereken bir şeydir. Ayrıca, neden aynaya baktığınızda sol elimiz sağ elimiz gibi görünür? Cevap, sol ve sağ genel olarak vücudumuzun ön/arka ve baş/kuyruk kısımlarıyla ilişkilidir ve aynada baktığınızda ön/arka ters döndüğünde, sol ve sağ da ters döner. Embriyonda solun sağdan ayırt edilmesinin yolu, ventral düğümdeki kamçı benzeri yapıların, sıvının sağdan sola doğru akmasına neden olmasıdır; sol taraftaki gen etkinleşir ve sol tarafta, sağ taraf-

takilerden farklı genlerin etkinleştirilmesini sağlayan bir dizi etkileşim yaratır. Yaklaşık 10.000 insandan birinde asimetri tersine çevrilir. Bazılarının solunumla ilgili problemleri olmasına rağmen, çoğu bunun dışında oldukça normaldir.

Bütün bu gelişme, hücre etkinliklerine bağlıdır, genler ve genlerin kodladığı proteinler tarafından kontrol edilir. Genlerin, embriyonun gelişip nasıl bir yetişkin olacağına dair detaylı bir plan temin etmediği unutulmamalıdır. Gelişen embriyon içindeki genler, bir üretimsel programın temelini oluşturur ve bu programda bir durum kendisinden sonra gelen durumu belirler. Kâğıt katlama sanatı olan origami, güzel bir örnektir. Kâğıt doğru katlandığında nispeten karmaşık, bir kuş benzeri şekil elde etmek oldukça kolaydır. Ama tek tek katlamaların nasıl yapıldığına bakarak sonuçta kuş benzeri bir şeklin ortaya çıkacağını söylemek güçtür; katlamanın her adımı, bir sonrakinin etkisi üzerinde karmaşık etkilere sahiptir. Genlerin etkinliğinde de aynı durum geçerlidir; gelişimin her aşaması, bir önceki tarafından belirlenir. Gelişim, tıpkı origami gibi, üretimsel programa bağlıdır. Gelişimin karmaşıklığının, embriyonların hücrelerinin arasındaki etkileşimin karmaşıklığından değil, bireysel hücre davranışının karmaşıklığından kaynaklanması da not edilmeye değerdir. Hücreler arasındaki sinyaller, karmaşık bilgileri devretmezler; aslında hücrenin girebileceği güncel durumlardan birini seçerler. Önemli olan hücrelerin iç durumunun karmaşıklığıdır.

Gelişen embriyondaki hücreler ve yakınlarındaki diğer hücreler arasındaki iletişim, genlerin doğru zamanda ve yerde etkinleştirilmesini sağlar ve böylece proteinler, kendi özel işlerini yapabilirler. Origamide kâğıdın nerede ve ne zaman katlanacağıyla ilgili verilen talimatlar gibi, belirli proteinlerin nerede

ve ne zaman oluşturulması gerektiğine göre genler etkin hale getirilir. Hücrenin aldığı sinyal, nadiren hücreye girer; bunun yerine neredeyse her zaman yüzeydeki hücre zarına tutunur ve hücrenin içinde genelde genlerin etkinleştirilmesi veya devre dışı bırakılmasına neden olan bir dizi etkileşimi başlatır. Bu, müzik kutusunda belirli bir melodi elde etmek için düğmeye basmak gibidir. Karmaşıklık, hücrenin içinde hücre zarına ulaşan sinyalin sonucunda ortaya çıkan bir dizi etkileşimden kaynaklanır.

Birçok durumda ve özellikle de embriyonun gelişiminde, hücre zarına ulaşan sinyaller, belirli bir genin etkinleşmesine neden olur. Zardaki bu sinyal, çoğu zaman hücre zarından hücrenin çekirdeğine doğru, çeşitli proteinlere fosfat eklemeyi de içerebilen, bir dizi protein etkileşimi aracılığıyla aktarılır ve böylelikle gen faaliyeti etkinleşebilir ya da kısıtlanabilir. Sinyal aktarımı olarak bilinen bu karmaşık aktarım süreci, karikatürist Rube Goldberg'in yağmur yağdığı zaman şemsiyenin açılmasını sağlayan mekanizmasına benzer: Yağmur öncelikle bir kuru eriğin genişlemesine sebep olur, bir çakmak yanar ve su ısıtıcısı suyu kaynatmaya başlar, su kaynadığında çalan düdük bir maymunu korkutur, korkan maymun bir salıncağa atlar ve kuşları serbest bırakan kordon kesilir, kuşlar uçtuğunda şemsiye açılır.

Bu karikatür, hücrelerin birbirine gönderdiği sinyallerin önemli bir özelliğini resimlemiştir. Hücreler, komşu hücrelere yeni bilgiler vermek anlamında nadiren doğrudan mesaj gönderirler; iletilen mektuplar ya da notlar yoktur. Bir hücreden diğerine aktarılan protein mesajlarının alıcı hücreye girdiği düşünülebilir; ama durum böyle değildir. Protein sinyalleri, protein ve protein komplekslerinin etkileşimini içeren

sinyalleri hücreye gönderen reseptörleri etkinleştirir. Hücreler arasındaki iletişimler, tekrar tekrar kullanılan çok az sayıdaki moleküle bağlıdır, bunların çoğu da proteindir. Yanıt, hücrenin geçerli durumunu yansıtır ve bu hücrenin geçmişine göre değişir. Böylece, karikatürdeki olay akışını izlersek, kuru eriğin üzerine yağmur yağması farklı sonuçlara, belki de bir adamın köpeği salıvermesine yol açabilir. Sadece birkaç sinyal hücreye girebilir ve bunlar da genellikle hormonlardır. Goldberg'in karikatürü, bunu güzel bir biçimde resmeder.

Gelişimimizi kontrol eden kilit genlerden çoğu, diğer omurgalılarda olduğu gibi, esasen temel model organizma olan meyve sineği Drosophila'da tanımlanmıştır. Bu sinekler, genetiğin birçok boyutunu keşfetmek ve genler ve proteinlerin hücre davranışını nasıl kontrol ettiğini anlamak için kullanılmıştır. (Bu sineklerin gelişim mekanizmalarının insanlarınkine çok benzemesi, çoğu zaman şaşkınlıkla karşılanmaktadır.) Benzerliklerin keşfedilmesinin bir yolu, sineğin gelişiminde önemli bir rol oynayan genleri almak ve daha sonra da fare ve tavuk gibi omurgalılarda ilişkili gene bakmaktır. Kirpi Sonic (Sonic the Hedgehog), buna güzel bir örnektir. Bu gen, sinekteki bir gendir ve mutasyonu sinek larvasının yüzeyine kirpi görünümü verdiği için, kirpi olarak adlandırılır. Omurgalılardaki benzer gen tanımlandığında bunu keşfeden bilim insanı, oğullarından birinin aynı ada sahip video oyunundan etkilenerek geni Kirpi Sonic olarak adlandırmıştır (Gelişim biyologları, gelişimi kontrol eden genleri keşfettiklerinde onlara isim koyma hakkına sahiptirler ve isim seçerken çok eğlenirler.). Kirpi Sonic, gelişimimizde tekrar tekrar kullanılan bir sinyal veren proteindir; hücreler, sinyale farklı tepkiler verirler; çünkü farklı geçmişleri vardır ve farklı proteinler içerirler. Kurbağalar ve tavuklar gi-

bi diğer organizma modellerinin de, gelişimimizi anlamamıza büyük katkıları olmuştur. Temel gelişim mekanizmaları, çoğu hayvanda benzerdir; evrim, çeşitlilik üretmekte başarılı olan bu mekanizmaları tekrar tekrar kullanmıştır.

Gelişimde, hücreler arasındaki iletişim, hücrelerin nasıl gelişeceğinin belirlenmesinde temeldir. Şimdi, Fransız bayrağı problemi üzerinden kalkıp, oluşumunun nasıl örneklenebileceğini ve hatta anlaşılmaya başlanabileceğini görelim. Fransa bayrağının basit bir deseni vardır, sadece tek bir eksende üçte biri mavi, üçte biri beyaz ve üçte biri kırmızıdır. Bu bayrak her boyutta olabilir; ama desen her zaman aynıdır ve başlangıçta farklı boyutlarda olsalar bile aynı şekilde gelişebilen embriyonlar için de aynısı düşünülebilir; bir yumurtadan gelişen tek yumurta ikizlerini düşünün, her biri normalde bir embriyonun sahip olduğunun yarısı kadar hücreye sahiptir. Mavi, beyaz ve kırmızı bir hücre şeklinde ayrışabilecek bir sıra hücre olsaydı ve sıradaki hücrelerin sayısı da değişken olsaydı, bunların Fransız bayrağı desenini oluşturacağından nasıl tamamen emin olabilirdik?

Bir sıra insan olduğunuzu ve her birinizin mavi, beyaz ve kırmızı olmak üzere üç kâğıt taşıdığınızı hayal edin. Ünlü bir Fransız tarafından ziyaret edileceksiniz ve işaret verildiğinde, her birinizin uygun renkli kâğıdı kaldırarak bir Fransız bayrağı oluşturmanız gerekiyor. Tabii ki grubunuzdaki bazı kişiler, bunun saçma olduğunu düşünerek misafiriniz gelmeden hemen önce sırayı terk edecektir. Ancak, eğer siz sıradaki konumunuzu bilirseniz, hangi kâğıdı kaldırmanız gerektiğini de bilirsiniz ve bu sıra boyunca sürekli bir işaretleşmeyi gerektirir. Embriyonda da bu gerçekleşir.

Biyolojik çözüm, hücrelerin konum bilgisini elde etmelerine bağlıdır; her hücre, sıradaki yerini her iki uçtaki sınıra göre belirleyen bir konumsal değere sahiptir. Hücreler konumsal değerlerini edindikten sonra, bunları genetik programlarına göre ayrıştırarak yorumlar: Soldakiler mavi, ortadakiler beyaz, sağdakiler de kırmızı olurlar. Bu mekanizmanın bir faydası, benzer konumsal değerler kullanılarak birçok farklı örüntünün geliştirilebilmesidir. Dahası, iki eksende belirlenmiş konumsal değerlerle kolaylıkla iki boyutlu sisteme genişleyebilir. Bunun örneklerini göreceğiz.

Konum, uçlar referans alınarak nasıl belirlenebilir? Bu basit bir problem değildir. Bütün kalıplar, başlangıçta küçük hücre grupları halinde belirlendiğinden, herhangi bir yöndeki sıralama her zaman yaklaşık otuz hücreden azdır ve Francis Crick'i bu önermeye ikna eden şey de bu olmuştur: bir kimyasalın bir uçtan yayılması, lokal yoğunluğu okuyan hücreler için bir konum belirtebilir. Eğer bir uçta yayılabilen bir madde, diğerinde de bir çukur olursa, her iki uçtaki yoğunluk sabit kalır ve yoğunluk kademeli olarak bir uçtan diğerine doğru düz bir çizgi halinde iner. Daha sonra, belirli eşiklerde bir Fransa bayrağı gelişebilir; belirli bir yoğunluğun üzerinde mavi hücreler farklılaşır, çok düşük bir eşiğin altında yalnızca kırmızılar oluşur ve bunların arasında da beyazlar gelişir. Cazip görünmekle birlikte, sinyal yayılımı hücrelere konumsal bilgilerini vermek için güvenilmez de bir mekanizmadır. Hücrelerin konumsal değerlerini nasıl elde ettikleri hâlâ tartışmalıdır; ama büyük bir olasılıkla hücrelerin kesişim noktalarında birbirleriyle doğrudan bilgi alış verişinde bulunmasını gerekir.

Yenilenmeyle ilgili çalışmalar, hücrelerin konumsal değerlere sahip olduğuyla ilgili çok iyi bir kanıt sunar. Birçok kur-

bağa tipi uzuvlarını yenileyebilir, bu da hücrelerin uzuvlarda konumsal değerlerinin olmasını gerektirir, böylece yenilenme kesilmiş yüzeyden başlar ve sadece parmakların uçlarına kadar olan konumsal değerler belirlenir. Uzuvlardaki hücrelerin zarlarında bir protein tanımlanmıştır ve kurbağanın omuzlarından parmaklarına kadar yüksekten düşüğe doğru aşamalı olarak mevcuttur. Uzuvlardaki konumsal değerleri değiştirmek de mümkündür; yenilenen uzva retinoik asit uygulanarak hücrelerin daha yüksek protein değerlerine sahip olması ve böylece, omuzdaki hücreler gibi olması sağlanabilir. Eğer el kesilirse, sadece bir el yenilenir. Ancak, eğer yenilenme sırasında retinoik asit eklenirse, yenilenen hücreler omuzlarda olduklarını düşünürler ve el bölgesinde yeni bütün bir uzuv oluşur.

Konumsal değerleri içeren bir başka kalıplama örneğini, Drosophila sunar: sineğin bacağındaki ve antenindeki konumsal değerler aynıdır. İkisi de uzun yapılardır; biri vücuttan, diğeri kafadan çıkar; ama çok farklı şekilleri vardır. Ancak, tek bir gendeki bir mutasyon, kafadan bir anten yerine bacak çıkmasına sebep olabilir. Bu mutasyon, gelişen antenin küçük bir bölgesinde ortaya çıkabilir ve bunun ardından bu bölgede ayaktakine karşılık gelen yapılar gelişir. Bacak ve anten, net bir biçimde aynı konumsal değerlere sahiptirler; ama kontrol genlerinden dolayı bunları farklı yorumlarlar. Konumların yorumlanmasını belirleyen kontrol genlerinin birçok amacı henüz tanımlanamamıştır. Ayrıca, hem gelişen bacak hem de gelişen antendeki hücreler, konumu belirlemek için birbirleriyle iletişim ve etkileşim halindedir. Bir tek genin konumsal değerlerin yorumlanması üzerinde bu kadar güçlü bir etkisinin olabilmesi hayret vericidir ve bu mekanizma halen yeni araştırmaları gerektirmektedir.

Kalıp oluşumunda genlerin kontrol bölgelerinin önemi, daha da çarpıcı olan bir başka sinek örneği tarafından ortaya konur. Sinek gelişiminin ilk aşamalarında, bazı genler sırt kısmında yedi şerit halindedir ve bunlar, genlerin kodladıkları protein etiketlenirse görülebilir. İlk başta, bu şeritlerin bazı maddelerdeki dalga benzeri kalıplar tarafından belirlendiği; şeritlerin her bir dalganın tepe noktasında geliştiği düşünülmüştü. Ama mekanizma bu değildir; bu, konumsal bilgiye dayalı bir mekanizma da değildir. Her şerit diğerlerinden ayrı olarak belirlenir. Bunun nedeni, şerit geninin yedi farklı kontrol bölgesine sahip olması ve yedi şerit halinde açığa çıkmasıdır. Gelişimde daha önce sentezlenen farklı proteinler, her bir şerit bölgesinde transkripsiyon etmeni gibi davranarak, bu kontrol bölgelerini etkinleştirir. Bu, gelişim sırasında hücre davranışının kontrolü için temel bir mekanizmayı gösterir; kontrol bölgeleri bunun merkezindedir.

Gelişimimizdeki kalıp oluşumunun iyi bir örneği, uzuvlardır. Tavukların uzuvları üzerinde yapılan çalışmalar, tavuk embriyonu yumurtayı açmayı ve gelişen uzuv üzerinde çalışmayı kolaylaştırdığı için, bu konuda bilhassa faydalı olmuştur. Uzuvların gelişiminin genetik kontrolünün incelendiği fareler de faydalıdır. Ana vücut oldukça iyi gelişmişken, uzuvlar vücuttan dışarıya doğru gelişir. Başlangıçtaki uzuv filizleri, bir örtü olarak hücre tabakasıyla kaplı düz bir balon gibidir ve içinde ise onun büyüyüp gelişmesine sebep olan bölünen hücreler vardır. Daha sonra, içerideki hücre kütlesi, kemiklerin öncüleri olan kıkırdak benzeri unsurlar meydana getirir. Hücre tabakasının ucunda, sıcak su şişesinin üzerindeki gibi kıvamlı bir kabartı vardır ve bu, uzuvlara ellerinize baktığınızda görebileceğiniz gibi düzleştirilmiş bir şekil verir. Bu kabartı, al-

tındaki hücreleri ilerleme bölgesi olarak belirleyen bir protein salgılar. Hücreler konumsal değerlerini burada elde ettikleri için, kalıbın bu ilerleme bölgesindeki hücrelerde gerçekleştiği ileri sürülür.

Serçe parmağımızın gelişeceği yerde bulunan ilerleme bölgesinin kenarında, Kirpi Sonic proteinini salgılayan özel bir sinyal bölgesi bulunur. Gelişen uzuvda, başparmaktan serçeparmağa kadar uzanan eksen boyunca konumsal bilgilerin belirlenmesinde Kirpi Sonic etkilidir. Kirpi Sonic yoğunluğu, en çok 'serçeparmak' ucundadır ve 'başparmak' ucuna doğru azalır. Bu yoğunluğun, konumu belirlemek için olduğu düşünülür, böylece serçeparmaktan başparmağa kadar olan parmaklar, konumlarındaki bu yoğunluk değişime göre kimliklerini edinirler. Tavukta 'serçeparmak'tan 'başparmağa' doğru 4, 3, 2 olarak bilinen üç parmak bulunur; normal örüntü 432 şeklindedir ve parmak 4'ün en yüksek Kirpi Sonic yoğunluğu, parmak 2'nin ise en düşük yoğunluk tarafından belirlendiğine inanılır. Embriyondan bir Kirpi Sonic bölgesi alınıp, tavuk uzuv filizinin 'başparmağı' marjinine nakledilebilir ve böylece bir ayna görüntüsü değişimi oluşur, uzuv genişler ve 432234 parmak örüntüsüyle altı parmak gelişir. Konumun bu şekilde değişim tarafından belirlenmesi, parmak kimliğinin hatasızca belirlenebilmesi için hücrelerin birbiriyle iletişimini de içerebilir.

Kirpi Sonic, hem kollarda hem de bacaklarda parmakların gelişimini kontrol etmeye katkıda bulunur. Buna verilen karşılık, vücut eksenini boyunca bulundukları farklı konumlardan dolayı farklı genlerin etkin olmasına bağlı olarak kollarda ve ayaklarda farklıdır. Böylece, ek bir Kirpi Sonic bölgesi aktarılırsa, bacakta fazladan parmaklar oluşur. Çocuklar, nadiren de olsa fazladan parmakla doğarlar; bunun nedeni, uzuvdaki

başparmak marjininde fazladan bir Kirpi Sonic sinyal bölgesinin gelişmesidir. Programlanmış hücre ölümleri (apoptozis) de uzuv gelişiminde önemli bir rol oynar; zira parmakların gelişimi, aralarındaki hücrelerin ölmesini gerektirir; eğer ölmeselerdi, ellerimiz ördeklerinki gibi perdeli olurdu. Böylece programlanmış hücre ölümleri, kalıp oluşumunun bir parçasıdır ve genetik kontrol altındadır.

Omuzdan ele kadar olan uzvun temel ekseni için, hücrelerin ilerleme bölgesinde harcadığı zamanın onların konumsal değerlerini belirleyebileceği düşünülür. İlerleme bölgesinde kabartının altındaki bütün hücreler bölünürler ve bölünen hücreler tarafından dışarı atılmalarından önce, ilerleme bölgesinde ne kadar zaman kaldıklarını ölçebilirler. İlerleme bölgesini ilk terk edenler bir sonraki kemik grubunu, yani döner kemik ve dirsek kemiğini oluştururken, ilerleme bölgesinde en çok kalan hücreler parmakları oluşturur. Eksen boyunca konumların zamanlama mekanizmasına göre belirlendiği bu model, hamileler tarafından kullanıldığında çocuklarda uzuv bozukluğuna sebep olan thalidomide'in etkilerini de açıklayabilir. Eğer thalidomide ilerleme bölgesindeki hücreleri öldürürse, hücreler için bölgeyi yenilemek zaman alır, böylece dikkate değer sayıda sağlıklı hücrenin orayı terk etmeye başlaması da daha uzun sürer. Sonuçta, sadece el bölgesindeki yapılar gelişir. Thalidomide'in kan damarlarının gelişimini engellediğine dair kanıtlar var, bu da ilerleme bölgesinde hücre ölümüne sebep olabilir, böylece çocuklar, omuzlarında bulunan bir elle doğarlar.

Uzuvlarımızdaki bütün bu kas hücreleri, buraya embriyondaki nöral tüpün arkasındaki küçük doku blokları olan somitlerden gelirler. Uzuvlardaki hücrelerin aksine, kasları oluşturan

bu hücrelerin erken aşamada konumsal değerleri yoktur ve başlangıçta hepsi aynıdır, gerçek bir demokrasi söz konusudur. Kasların öncüleri uzuvlara girdiklerinde, uzuv hücreleri tarafından belirli yerlere ve konumsal değerlere yöneltilirler, sonra da kas hücreleri olarak gelişip kemik ve tendonlara katılırlar. Gerçekten demokratiktirler ve hiçbir ayrım gözetmezler; etkileşime geçtikleri herhangi bir kemik ya da tendonla birleşirler. Tavuk embriyonunun kanadında, eğer uç 180 derece döndürülürse, bu rahatlıkla görülebilir; bir taraftaki tendonlar diğer taraftaki kaslar etkileşime geçip, birbirleriyle rahatça birleşirler.

Ana vücut ekseninde konumun belirlenmesi ve boynun, kaburgaların, uzuvların, belin nerede gelişeceğine karar verilmesinde hangi mekanizmanın etkili olduğu henüz bilinmiyor. Bu mekanizma, aslında sinekte keşfedilen Hox genleri olarak bilinen özel bir gen grubunu etkinleştirir. Bu gen grubuna adını veren mutasyonlar, Drosophila sineğinde antenin bacağa dönüşmesi gibi, bir yapının, başka bir yapının yerine geçmesine neden olan bir homeotik dönüşümle sonuçlanabilir. Sinekte bu genler, vücut boyunca kromozomda gösterilen sırayla yer alır. Bu, genlerin kromozomdaki sıralaması ve embriyondaki konumları arasındaki mekânsal uygunluğun bilindiği tek durumdur. Orijinal grubun evrimimizde tekrarlanmasının sonucunda, dört farklı kromozomda birbiriyle yakın ilişki içindeki en fazla on üç homeotik genden oluşan dört gen kümesine sahibiz. Bunlar, baştan sona eksenimiz boyunca farklı konumlardadır ve kaburgaların nerede oluşacağı ya da uzuv filizlerinin nerede gelişeceği gibi yerel gelişimi belirleyen, aslında yerel konumsal değerlerdir. Kromozomun bir ucundaki genler vücudumuzun ön tarafında ifadesini bulurken, diğer ucundakiler daha sonraki bir zamanda çoğunlukla vücudumuzun arka

bölgelerinde ifadesini bulur. Örneğin, Hox A1 geni, baş bölgemizdedir; Hox A13 geni, omurgamızın en alt kısmındadır.

Omurilik, her mühendisi etkileyebilecek mekanik süreçlere dayanan morfogenesiz(şekildeki değişiklik) için iyi bir örnektir. Beyni ve omuriliği oluşturan doku, gelişimde oldukça erken belirlenir ve vücudumuzun üst kısmında geriye doğru uzanan dar ve oldukça düz bir tabaka şeklinde bulunur. Omuriliği oluşturan tüpün oluşumu, kâğıdın kıvrılması gibidir. İlk adım, orta çizgi boyunca bir oluğun oluşmasıdır; oyuğun her iki tarafı da yukarıya doğru kıvrılır. Bu uçlar, orta çizgiye doğru hareket eder ve buluşup birleşirler. Böylece bir tek hücre katmanından içi boş bir tüp oluşur. Şekildeki bu değişimler, tüpü şekillendiren hücreler tarafından kullanılan kuvvetlere bağlıdır. Başlangıçtaki oluğun oluşumu, hücrenin iç yüzündeki zarın altındaki bir büzülmeden dolayı kama şeklini alarak, kendi şekillerini değiştiren hücrelerden kaynaklanır. Kaynaşmadan sonra tüp, bitişik dokudan ayrılır; bu, hücreleri etkileşimde tutan hücre zarlarındaki adezyon moleküllerindeki bir değişikliği yansıtır. Vücudun arka bölgesinde, tüp kıvrılarak katı bir çubuk halini alır ve bunun ardından ortadaki hücreler ölerek bunun bir tüpe dönüşmesini sağlar. Bunun daha sonraki gelişimi, sinir sistemiyle birlikte ele alınacaktır.

Yüzümüz, büyük ölçüde bir grup hücreden, nöral tüpü terk etmiş olan ve birçok hücre tipini oluşturan nöral krestten oluşur. Nöral tüpten uzaklaşarak, pigment hücreleri, kafadaki kıkırdaklar ve omurilikteki algılayıcı sinirler de dâhil farklı hücre tiplerine dönüşürler. Yani benim büyük burnum da nöral krestten geliyor. Nöral tüpten uzaklaşırken izledikleri yol, hareket ettikleri hücreler tarafından belirlenir; bu hücrelerin salgıladıkları hücre dışı materyal tarafından yönlendirirler. Bu

moleküller, hareketin yönünü, mesela hareket halindeki hücrelerin ön bölgeleri arasındaki yapışkanlığın gücüyle etkileyebilirler. Eğer hücreler uçlarından düzgün uzantılar çıkarırlarsa, bunların en güçlü teması gerçekleştirdikleri yöne doğru hareket ederler.

Nöral krest hücrelerinin, nöral tüpü terk ettiklerinde farklı hücre tiplerine gelişme kapasiteleri vardır, yani çok yetilidirler. Hareket halindeyken, komşu hücrelerden aldıkları sinyaller yüzünden gelişim kapasiteleri azalır. Dönüşümleri, kendilerini nerede bulduklarına bağlıdır: Yerel sinyaller, genlerin etkinleşme ve bastırılmasıyla sonuçlanır ve bu da belirli hücre tiplerinin ortaya çıkmasına yol açar. Hücreler arasında, özellikle de Rube Goldberg tipinde, çok fazla sinyalleşme olur.

Kan damarlarından oluşan damar sistemimiz, embriyonda gelişen ilk organımızdır. Bunun geliştiği anahtar hücre tipi, bütün dolaşım sistemi, kalp, toplardamarlar ve atardamarları kaplayan hücredir. İlk olarak birleşerek tüpler oluştururlar ve her tüpün bir ucu, hücrelerin hızla çoğaldığı yer olan büyüme alanıdır. Damarın ucundaki hücreler, içinde hareket ettikleri sıvıdan aldıkları sinyallerden etkilenen damarın gelişimini sağlamak ve yönlendirmek için kontraktil işlemler gerçekleştirir. Sinyal gönderen moleküllerin bazıları, varış noktasıyla ilgili yol gösteren sinirlerle aynıdır. Bu küçük tüpler, erken aşamalarda, hatta harekete başlamadan önce, atardamar ya da toplardamar olarak özelleşir, ama sonradan kimliklerini değiştirebilirler. Hareket sırasında, yine yerel sinyallerin etkisiyle dallanmalar gelişir. Bunların işlevleri, vücudun farklı bölgelerine kan götürmek olduğundan kana ihtiyaç duyan bölgeler, kan damarlarını çekmek için sinyaller yollarlar.

Birçok hücre tipinin ortaya çıkmasını sağlayan hücrenin farklılaşma süreci, gen ifadesi ve farklı proteinlerin sentezlenmesindeki değişiklikler tarafından belirlenir. Bir genin kopyalanması, kontrol bölgesine bağlanan protein transkripsiyon etmenleri tarafından belirlenir. Hücrelerimizde yaklaşık 3,000 farklı transkripsiyon etmeni vardır. Bunların hepsi gelişimin kontrolüyle ilgili değildir, bazıları hücrenin günlük etkinlikleri için gerekli olan genleri kontrol etmek için oradadır. Bazı genleri etkinleştirmek için birçok transkripsiyon etmeni gerekirken, bazıları için birkaçı yeterlidir.

Kırmızı kan hücrelerinin çekirdeği ya da mitokondrisi yoktur; ama onları kırmızı yapan hemoglobin proteiniyle doludurlar ve akciğerimizdeki oksijeni hücrelerimize aktaran, sonra da karbondioksidi alıp akciğere geri getiren bu hemoglobindir. Sinyal yollayan moleküller, kemik iliğindeki kök hücrelerin kırmızı kan hücresine mi, yoksa beyaz kan hücresine dönüşeceğinin belirlenmesine katkıda bulunurlar. Kontrol bölgeleri, kromozomda kontrol ettikleri genden çok uzakta olabilirler.

Hemoglobinimiz, birbirine eklenen iki bağlı tipten oluşur. Bu iki hemoglobin farklı kromozomlarda bulunur ve birbirlerinden çok az farklı olan hemoglobinleri kodlayan iki çoklu gen ailesinin parçasıdır. Farklı miktarlarda oksijen tuttukları için ve embriyonik yaşamdan, yetişkinliğe olan gelişimimiz sırasında farklı oksijen ihtiyaçları söz konusu olduğu için, gelişimimizin farklı aşamalarında oluşturulurlar. Bir hemoglobin ailesi, gelişimin farklı aşamalarında ortaya çıkan birbirinden biraz farklı beş gen tarafından kodlanır; bu genlerin kontrol bölgeleri, gelişme sürecinde beş farklı globin geninin etkinleştirilip devre dışı bırakılmasını gerektirdiğinden çok karmaşıktır. Bunların ortaya çıkışını kontrol eden mekanizma, kromozomda glo-

bin genlerinden oldukça uzak bir bölgeden faydalanır ve bu DNA'nın bükülerek globin transkripsiyon kompleksiyle temas etmesini ve doğru genleri etkinleştirmesini gerektirir. Genler kopyalandıktan sonra, işlevini yerine getiren bir kırmızı kan hücresi oluşturmak için çekirdek hücre dışarısına atılır.

Kalp ya da bağırsaklarımızdakinden farklı olarak kasılmalarını kontrol edebildiğimiz istemli kaslarımız, uzuvlarımızı incelerken gördüğümüz somitlerden gelirler ve bu aynı zamanda sırt kaslarımız için de geçerlidir. İstemli kas hücreleri kültür ortamında da iyi gelişirler. Kasları oluşturan hücreler, farelerin somitlerinden ayrıştırılabilirler ve hızla çoğaldıkları kültür ortamına konurlar, sadece bölünmeye son verdiklerinde kasa dönüşürler. Daha sonra, aktin ve miyozin gibi kas proteinleri sentezlemeye başlarlar ve sonra da sayısız çekirdeği olan kas liflerini oluşturmak için birbirleriyle birleşirler. Bu birleşme büyük kas hücrelerine sahip olmayı mümkün kılar.

Sinir sisteminin gelişimi ve sinirler arasındaki bağlantıları daha sonra inceleyeceğiz; ama vücudumuzda 10.000 kadar farklı sinir hücresi tipi bulunduğu tahmin ediliyor. Benzer görünmelerine rağmen, ufak tefek moleküler farklılıklar nedeniyle sinirlerin farklı ateşleme eşikleri ve farklı ateşleme kalıpları vardır.

Şimdi geliştiğimiz üreme hücrelerine göz atmamız gerekiyor.

8. Nasıl Üreriz

Mayoz bölünme nasıl işler?

Yumurtalar ve spermler, hücreler topluluğunun gerçek kraliyet ailesidir. Bütün diğer milyarlarca hücre ölürken, sadece onların soyundan gelenler yaşamaya devam ederler. Aslında vücudumuzdaki bütün bu milyarlarca hücrenin yegâne görevi, yumurta ve spermin bir eşle buluşup üremesini sağlamaktır. Yumurtanın bu işi kendi kendine yapması yerine ürememiz için cinsel bir temeli ortaya çıkaran evrim, karmaşık bir öyküdür. Cinsel temel, daha fazla genetik çeşitlilik oluştururken istenmeyen genleri de eleyen bir mekanizmadır. Başarısız genlerden kurtulmayı sağlayan bir mekanizma, omurgalılarda dişilerin erkek eşlerini seçmesini içerir ve böylece zayıf genli erkekler elenirler.

Yumurtalar, bir hayvanda bütün bir canlı oluşturabilen yegâne hücrelerdir. İnsan yumurtasının gelişimi, spermin onu döllemesi ve başka bir gen grubu sağlamasıyla başlar. Spermin ve yumurtanın gelişimleri ve şekilleri, oldukça farklıdır; ama yumurta tek başına gelişemediğinden, ikisi de birbirlerine

ihtiyaç duyarlar. Birlikte, göz renginden burnun büyüklüğüne kadar, bir insanın bütün özelliklerini gelecek nesle aktarabilirler. Bu küçücük hücreden, yumurtadan gelmemize korkuyla karışık bir saygı besliyorum. Bunun nerede ve nasıl embriyona geliştiğini anlamak önemlidir. Birçok hayvanda, yumurtanın sitoplazmasındaki özel bölgelerde başka bir yumurtanın gelişimini belirleyecek olan özel proteinler vardır. İnsan yumurtalarında böyle unsurlar yoktur. Peki, yumurtalar ve spermler nasıl oluşur?

İnsan yumurtalarını ve spermlerini oluşturacak bölge, farelerde gastrulasyonun yaklaşık ortasında belirlenebilir, bu yüzden muhtemelen insanlarda da benzer aşamada belirlenir. Daha sonra da hücreler gelecekteki genital bölgelere, yumurtalık ve testise göç ederler. Bizi oluşturan yumurtanın, vücudumuzun bir bölgesinden genital bölgeye bir yolculuk yaptığını düşünmek tuhaftır. Gelecek yumurtalar, göç ederlerken sayılarını arttırmak için bölünürler ve yumurtalığa ulaştıklarında bunu yapmaya kısa bir süre daha devam ederler. Bölünmeye son verdiklerinde, bu erken aşamadaki yaklaşık altı milyon yumurta sayısında daha fazla artış olmaz. Bu hücrelerde anneden 23, babadan da 23 kromozom vardır. Gelecek yumurtalar, mayoz adı verilen çok özel bir tür hücre bölünmesini başlatır; bu bölünme, yalnızca kromozom sayısında yarı yarıya bir azalmayla sonuçlanmaz, aynı zamanda anne ve babadan gelen genlerin karıştırılmasıyla dişi ve erkek kromozomlarının yeni ve farklı kromozomlar oluşturmak için farklı şekillerde bir araya gelmesini sağlar.

Mayoz bölünmede, gelecek yumurta hücresi iki kez bölünür; ama kromozomlar sadece bir kez eşlenir, böylece sayıları yarıya düşer; tam sayıya spermin girmesiyle döllenme gerçek-

leştiğinde yeniden ulaşılır. Mayozdaki azalma sürecindeki ilk adım, normal mitoz bölünmede olduğu gibi kromozomların eşlenmesidir. Birbirlerine bağlı halde kalırlar ve sonra babadan gelen kromozomların her çifti, akıllıca bir biçimde anneden gelen benzer şekilde eşlenmiş kromozomları bulup onlarla eşleşir. Kromozomlar, bazı benzer bölgelerde değiş tokuş yaparlar; böylece anneden gelen bazı gen grupları babanın kromozomunda ve babadan gelen bazı gen grupları da annenin kromozomunda yer bulur. İki hücre bölünmesini, kromozom sayısında hiçbir artış olmaksızın gerçekleştirir; böylece sadece 23 kromozomdan oluşan bir grupla dört yumurta oluşturulur, bu kromozom grubu her seferinde yeniden karıştırılır, bu yüzden dört hücre de birbirinden farklı gen gruplarına sahiptir. Bu, neredeyse sınırsız bir genetik farklılık sağlar.

Yumurtalıklardaki yumurtalar, mayozun ilk aşamasına girerler; ama bir daha asla çoğalmazlar, böylece yaklaşık altı milyon olan toplam olası yumurta sayısı, kadınlar doğduğunda belirlenmiş olur. Ancak, kadınlar ergenliğe ulaşana kadar sadece yaklaşık 40.000 tanesi bozulmadan kalır. Bunlardan her birinin, döllendiklerinde bir çocuk geliştirme potansiyeli vardır. Ergenlikte yumurta hücreleri boyutlarının neredeyse 1.000 katı kadar büyürler ve mayoza devam ederler. Spermin gelişimi, embriyonda herhangi bir mayoz bölünmeyi içermez; bu, daha sonra cinsel olgunluğa erişmiş erkeğin testislerinde gerçekleşir. Spermlerde de kromozomlar yeniden karıştırılır. Ama yumurtaların aksine sperm, erkeğin yaşamı boyunca üretilmeye devam eder.

Hem yumurtaların hem de spermlerin gelişiminde, genlerinin son aşaması vücuttaki bütün hücreleri oluşturabilecek kadar olmalıdır. Ancak, gelişimleri sırasında hem yumurtada-

ki hem de spermdeki belirli genler, imprinting (baskılanma) olarak bilinen süreç tarafından özellikle etkisiz hale getirilir. İmprinting, bir genin işlevini engellemenin bir yoludur ve DNA'nın özel bölgelerine genlerin kopyalanmasını durduran bir kimyasal bileşik olan metil grubunun yerleştirilmesiyle, yani metilasyon yoluyla gerçekleşir. Memelilerde yaklaşık 70 imprint gen tespit edilmiştir; ama sadece bazılarının işlevi anlaşılmıştır. Bunun en zekice örneği, embriyonun büyümesiyle ilgilidir: Yumurta kromozomunda büyüme etmenini kodlayan gen devre dışı bırakılırken; aynı gen, spermde etkin olmaya devam eder. Bunun evrimsel açıklaması, anne ve baba arasında üreme stratejileri bakımından yaşanan çatışmadır. Baba, yavrusunun maksimum büyümesini isterken, anne kaynaklarını birçok yavruya bölüştürmek ve bu yüzden de her embriyonun makul bir biçimde - ama haddinden fazla değil - büyümesini ister; böylece büyüme etmenini kodlayan geni etkisiz hale getirir.

Belirli genetik hastalıklar imprinting ile bağlantılıdır. Buna, beslenme kaygısı ve öğrenme güçlüğünü içeren Prader-Willi sendromu ve zekâ geriliği, anormal bir yürüyüş, konuşma bozukluğu, nöbetler ve sık sık gülmeyi içeren yersiz bir mutluluğa sebep olan Angelman sendromu da bu hastalıklara dâhildir. Bu hastalıklar, kromozom 15'teki genlerin kadında baskılanmasıyla bağlantılıdır; normal gelişim için babadan gelen genetik materyale ihtiyaç vardır. Eğer babadan gelen kromozomunda bu genler silinmişse, çocukta Prader-Willi sendromu oluşur. Eğer anneden gelen kromozom 15'inde aynı bölge silinmişse bu, Angelman sendromuna sebep olur. Beckwith-Wiedemann sendromunda ise, protein büyüme etmenini kodlayan genlerden birinin devre dışı bırakılmamasıyla sonuçlanan bir

imprinting hatası sonucunda çok büyük bebekler gelişir; böylece hem anne hem babadan gelen genler etkin olur ve aşırı büyüme gerçekleşir.

Döllenme, iki üreme hücresinin, yani sperm ve yumurtanın birleşimi, gelişimiyle başlar. İnsanlarda ise cinsel ilişki sırasında, vajinaya yaklaşık 300 milyon sperm hücresi gönderilir; ama bunların binden azı, beklemekte olan yumurtaya ulaşmayı başarır. Ancak 3 gün boyunca yaşamlarını sürdürebilirler. Sperm, kuyruğunu sallayarak yumurtaya doğru yüzer; ama yumurtayı arayan binlercesinden sadece biri, yumurtanın koruyucu katmanından içeri sızarak gerçekten onunla birleşebilir. Bir sperm yumurtayla birleştikten sonra, başka bir spermin girişi engellenir. Döllenme kalsiyumun serbest kalmasına sebep olur, bu da proteinlere fosfat grupları ekleyen bir enzimi etkinleştirir ve yumurtanın gelişimi başlar; parçalanan küçük bir yavru hücre üreterek bölünür ve mayozu tamamlar.

Üreme güçlüğü yaşayan bazı ebeveynler için, artık yumurtaları annenin dışında dölleme ve anneye yerleştirilme imkânı var; bu yöntem IVF (In Vitro Fertilisation) yani tüp bebek olarak bilinir. Yumurta üretimi, annede hormonal olarak başlar, sonra yumurtalar yumurtalıktan alınarak kültür ortamında bir sıvının içine yerleştirilir. Sperm, bu sıvı ortama eklenir; artık döllenme meydana gelebilir ve döllenmiş yumurta daha sonra annenin rahmine yerleştirilebilir. Eğer birkaç iyi sperm müsaitse, doğrudan bir tek spermin enjekte edilmesiyle bile yumurtayı döllemek mümkündür.

Döllenmede, normalde sadece spermin çekirdeği yumurtanın içine girer ve yaklaşık on iki saat sonra anneden gelen 23 kromozom, babadan gelen 23 kromozomlu çekirdekle birleşir.

Her şey yolunda giderse bu döllenmiş yumurta bir insana dönüşebilir. Hücre bölünmesi başlar.

Cinsiyetimiz, erkeğin hangi cinsiyet kromozomunu sağladığına göre belirlenir. Cinsiyetle ilgili iki kromozom vardır: X ve Y. Erkekler hem X hem de Y'ye sahiptirler ve XY olarak tasarlanırlar, kadınlarda ise iki X kromozomu vardır; dolayısıyla XX olarak tasarlanırlar. Sperm gelişimi sırasında mayozda, kromozom sayıları yarıya indiğinde, spermlerin yarısı X taşırken, diğer yarısı da Y taşır. Buna karşın, her yumurta X'e sahiptir; böylece erkek gelişimini belirleyen Y kromozomudur. Eğer X kromozomunu taşıyan bir sperm yumurtaya girerse embriyon, XX olur ve böylece bir kadın olarak gelişirken; sperm Y kromozomu içeriyorsa, çocuk erkek olacaktır. Eğer yumurta XXY kromozom yapısına sahipse ya da sadece bir X'e sahipse, cinsel anormallikler gerçekleşir. Sonuçta erkek ya da kadın olmak, döllenme sırasında erkek spermi tarafından belirlenir.

Y kromozomu, erkeğin gelişimini sağlar; çünkü erkekle kadın arasındaki farklılığa sebep olan testisin gelişimini ve erkeklik hormonu olan testosteronun üretimini sağlayan proteini kodlayan bir gen içerir. Erkeklerin ve kadınların embriyonlarının yapılarının gelişimleri ilk aşamada ayırt edilemezler. Kadın olmak olağan durumdur; erkeklik, birçok organa erkeklere ait şekillerini veren testosteron hormonunun etkisinin sonucudur. Bu, yumurtalık yerine testis gelişmesini sağlayan Y kromozomundaki bir tek geninin etkisinin sonucudur. Testis, testosteron hormonu üreterek etkisini gösterir; örneğin bu iki yapıyı da oluşturan dokuda ilk aşamalarda herhangi bir farklılık olmamasına rağmen, genital bölgede klitoris yerine penis gelişmesine sebep olur. Ayrıca, erkekte büyük göğüslerin geliş-

mesini de önler ve beyin üzerinde de etkileri vardır. Eğer bir erkeğin testosterona karşı tepkisiz olması gibi nadir görülen bir bozukluğu varsa, testise sahip olur ama kadın gibi görünür. Bazı nadir görülen durumlarda ise, bir XY bireyi, testisin gelişimi için gerekli olan geni taşıyan Y kromozomu bölgesi bulunmadığından, kadın olabilir. Ayrıca, XX bireylerinin de X kromozomlarından birine Y kromozomunun bir kısmının aktarımına bağlı olarak erkek olduğu durumlar da vardır.

Hücreleri XX olan ve kadın olarak gelişecek olan embriyonun XY erkeğiyle karşılaştırıldığında, X geni iki kat fazladır. Her iki cinsiyette de X kromozomundaki genlerin ifadesi eşit seviyede olması gerektiğinden, bunun düzeltilmesi gerekir. Bizde de, diğer memelilerde olduğu gibi, gelişimin erken aşamalarında kadınlardaki her hücredeki X kromozomlarından biri rastgele olarak etkisizleştirilerek bu dengesizlik düzeltilir. Bu rastgele olan etkisizleştirme, bütün vücutta erkek ve kadından gelen X kromozomu sayısına eşit olduğunda biter. Cinsiyet kromozomlarının davranışı ya da sayısıyla ilgili bir şeyler yanlış giderse, daha sonra 13. bölümde değineceğimiz gelişim anormallikleri ortaya çıkar.

Yumurtanın ve spermin gelişimi, bilgi, anılar ve yetenekler gibi belirli özellikleri kalıtımsal olarak alamadığımızı açıklar. Jean-Baptiste Lamarck, 19. yüzyılın başlarında evrimi farklı bir biçimde açıklamak için bir teori öne sürmüştür; ama genelde beyinde gerçekleşen bu tip etkinliklerin, yumurta ya da sperme aktarılarak kalıtımla geçmesi nasıl mümkün olabilir? Bu olamaz. Ancak, hastalıklar ya da çevresel etkenler gibi belirli olaylar, kimyasalların hem yetişkinde hem de yumurta ya da spermde aynı genleri değiştirmesini ve bunun sonucunda

da belirli bir davranışa yol açmasını sağlasaydı, Lamarck tarafından savunulan bir kalıtımdan söz edilebilirdi.

Gelişim sırasında hücrelerin ve genlerin davranışlarındaki değişimler, ne kadar tersinir ve biçim verilebilirdir? İlk başta, gelişimin ilk aşamalarında etkili olan genlerin saf dışı edildiği ya da kaybolduğu düşünülmüştü. Bu tür bir olası kaybı test etmek ve yetişkin bir hücrede gen etkinliği kalıbının değişip değişmeyeceğini anlamak için, klonlama üzerine etkileyici bir deney gerçekleştirildi. Farklılaşmış hücrelerdeki gen etkinliği kalıbı, yumurtadaki haline döndürülebilir miydi? Bu gelişim sırasında herhangi bir gen kayboluyor muydu?

Bu deney, çekirdeği çıkartılmış bir yumurtaya farklılaşmış bir hücrenin çekirdeğini yerleştirmek ve yumurtanın normal gelişip gelişemeyeceğini görmek üzerine kuruluydu. Çekirdeği, yumurtanın üst yüzeyinin hemen altında olduğundan ve X ışınlarıyla kolayca yok edilebildiğinden kurbağa embriyonları kullanılmıştı. Çekirdeği yok edilmiş yumurtaya ince bir pipet yardımıyla bir hücre çekirdeği, mesela bağırsaklardan alınmış bir çekirdek konmuştu. Bu, yumurtanın erken gelişim dönemini geride bırakarak en azından iribaş aşamasına ulaşmasıyla sonuçlandı. Farklılaşmış hücrede hiçbir gen yok olmamıştı. Deri gibi çeşitli farklılaşmış hücrelerden çekirdek enjekte edilmesi hep aynı gelişime sebep oldu ve bu, farklılaşmış hücrelerdeki gen faaliyetlerinin, yumurtanın çekirdeğindeki faaliyetlere geri döndürülebileceğini açıkça gösterdi. Dahası iribaş, farklılaşmış hücre alındığı hayvanla özdeş genetik yapıya sahip olur. Bu, genetik olarak özdeş bir hücreler topluluğu yaratır ve klonlama ile kastedilen şey de budur.

Bu kurbağa yumurtasından gelişen klonların çoğu, bilinmeyen sebeplerden dolayı iribaş evresinden daha fazla gelişmedi.

Ancak, çekirdek az gelişmiş bir kurbağa embriyonunun bir hücresinden alındığında, normal yetişkin kurbağalar gelişiyordu. Fareler ve koyunlar gibi memelilerde de, durum biraz daha karmaşıktır. Dolly adı verilen koyun, bir yetişkin hücreden, yani hayvan memesinden alınmış bir hücreden klonlanmış ilk memeli olarak tarihe geçti; ama Dolly, sağlık problemlerinden dolayı çok erken öldü. Dahası, birçok klonlanma deneyindeki embriyonların yüzlercesi, normal olarak gelişemedi. Klonlanmış fare, inekler ve koyunlar, yine de gelişerek yetişkin hale geldi. Fareler, beyindeki bazı sinirlerden alınan çekirdeklerle bile klonlandılar; ama sinirlerden alınan birçok çekirdek, embriyonda gelişimin erken aşamada son bulmasına yol açtı. Genel anlamda, memelilerde farklılaşmış hücrelerden klonlanma başarısı çok düşüktür ve gelişen hayvanlar genellikle erken ölümden uzuv deformasyonuna kadar çeşitli anormalliklere sahip olurlar. Dahası, klonlanan faredeki genlerin yüzde 5'i kadarı doğru ifade edilmez. Yumurtanın sitoplazması, gelişim sırasında çekirdekte gerçekleşen bütün değişiklikleri tersine çeviremez. Şempanzeler gibi bir primatın, başarılı şekilde klonlandığını gösteren hiçbir kayıt yoktur; ama klonlanmış embriyonlar vardır. Çocukta birçok anormalliğin ortaya çıkması kuvvetle muhtemel olduğundan, bütün bunlar, insanın klonlanmasının tehlikeli bir işlem olduğunu gösteriyor. Bu yüzden etik gerekçelerle olmasa da sağlık gerekçeleriyle, insanın klonlanmasının yasaklanması gerektiği söylenebilir.

İnsan klonlamak neden istenebilir? İnsanlar kendileriyle, çocuklarından biriyle ya da bir ünlüyle özdeş bireyler yaratmak isteyebilirler. Ancak, klonlanan kişi DNA bağışçısıyla genetik olarak özdeş olmasına rağmen, büyürken kendisine nasıl davranıldığına göre farklı karakterlere sahip olacaktır. Başka bir

insanı klonlamak için iyi bir neden yoktur. Ancak, sadece bir embriyonu klonlamak, hücrelerin bağışıklık sistemi tarafından reddedilmeden hastaya yardım etmek için kullanılabilmesi açısından, onarıcı tıbba katkıda bulunabilir.

En başından beri, insanın klonlanmasına karşı çok güçlü etik itirazlar olmuştur. Washington'da bulunan Ekonomik Eğilimler Vakfı başkanı olan Jeremy Rifkin, dünya çapında bir yasaklamayı ve 'tecavüz, çocuk istismarı ve cinayetle denk' bir cezaya çarptırılmasını talep etti. Ulusal liderlerin de dahil olduğu pek çok kişi, bu dehşet korosuna katılıyor. Benzerliklerin sürekli denetleneceğinden ve makul olmayan beklentilere konu olacağından, çocuğun çekirdeğin bağışçısıyla genetik olarak özdeş olmaktan sıkıntı çekeceği yönünde korkular da vardır. Bağışçının suçlu olduğu çok sayıda özdeş insanın klonlanması korkusu da vardır. Dini itirazlar ise, daha önce değindiğimiz gibi, embriyonun bir insan olarak kabul edilmesine dayanıyor. Bizim gelişmemizi sağlayan bütün hücre etkinlikleri göz önünde bulundurulduğunda, döllenmiş yumurtanın bir insan olduğunu ve ona bu şekilde yaklaşılması gerektiğini iddia etmek mantıklı mıdır? Tek bir hücre olan döllenmiş yumurtayı insan olarak düşünmek zor gibi görünüyor. Sadece bir insanın yaklaşık dokuz ay sonra doğana kadar, ne kadar yol kat etmesi gerektiğini düşünün.

Kendi adıma, insanların klonlanmasının yeni etik meseleleri gündeme getireceğini gösterebilen herkese bir şişe şampanya hediye edebilirim. Pek çok çocuğun ebeveynlerine benzediği düşünülürse, klonlanan kişinin çekirdeğini aldığı kişiye benzemesi büyük bir problem teşkil etmez. Ayrıca, aileyle ilişkisi olmayan birinden sperm bağışı da oldukça sık olur. Birçok ebeveynin, çocuklarından makul olmayan beklentileri vardır.

Vaat ettiğim ödülü hak eden çıkmadı, bilakis bunun yanlış olduğunu gösterebilirsem onların bana iki şişe şampanya hediye etmesini istiyorum. Klonlanan çocuğun anormal gelişimi neredeyse kesindir, insan klonlamanın etik gerekçelerle dolayı değil, bu nedenle yasaklanması gerekir.

Gelecekte, bir çocuğa yüksek zekâ ya da sportif yetenek gibi özel karakteristikler kazandırmak için yumurtanın genetik birleşimini değiştirmek mümkün olacaktır. Bu tür bir müdahalenin çocuğun gelişiminde beklenmedik kötü etkiler oluşturması tehlikesinin yanı sıra etik sorunları da gündeme gelecektir. Yumurtalar ve embriyonlar oldukça karmaşıktır, ayrıca bu tür değişiklikleri güven içinde yapabilmemize yetecek kadar onları tanımıyoruz.

Son derece saygın bir hekim olan Levis Thomas, The Medusa and the Snail adlı kitabında, bir sperm hücresinin bir yumurtayla birleşerek zigot olarak bildiğimiz hücreyi oluşturması ve bu hücrenin dokuz ay sonra yeni doğmuş bir insan olması "mucizesi" hakkında yazmış ve şu sonuca ulaşmıştır: "Hücrenin varlığı, dünya üzerindeki en şaşırtıcı şeylerden biridir. İnsanlar, bütün gün boyunca, hiç aralıksız ve hiç sönmeyen bir heyecanla, hücre üzerine konuşsa yeridir."

9. Nasıl Hareket Ederiz, Düşünürüz Ve Hissederiz

Sinir hücreleri nasıl haberleşir?

Gri, yumuşak, yumru bir kütle olan insan beyni, haklı olarak evrendeki muhtemelen en karmaşık yapı olarak kabul edilir. Beynimizde nöronlar olarak bilinen yaklaşık 100 milyar sinir hücresi ve daha da fazla yardımcı hücre bulunur; bu hücre kütlesinin, düşünmek ve hissetmek gibi bütün faaliyetleri gerçekleştirmesi neredeyse inanılmazdır. Yaptığımız her şey, bu inanılmaz karmaşık sinir hücreleri topluluğu tarafından belirlenir. Ancak düşünebilmemiz, hissedebilmemiz ve neler yaptığımızın farkında olmamız, istersek düz bir çizgide yürürken aynı zamanda yaratıcı fikirler düşünebilmemiz için bunların kendi karmaşık ağlarında nasıl iletişim kurdukları bir bilmecedir.

Bütün bunlar, sinir hücreleri arasındaki sinyalleşmeye bağlıdır. Sinir hücrelerinin uzantıları, kablo benzeri bir demet halinde birbirine bağlanırlar; bu genellikle sinir olarak adlandırılır ve çok uzun olabilir. Sinir hücrelerine ek olarak, beynimizde glia olarak bilinen daha da çok sayıda yardımcı hücre bulunur. İşlevleri, sadece sinyalleşmek değil, aynı zamanda yalıtımı sağ-

lamak, destek vermek, çöküntüleri yok etmek ve de sinir hücrelerini beslemektir.

Sinir hücreleri, hem beyindeki diğer sinir hücreleriyle iletişime geçer, hem de uzun sinirler aracılığıyla kasların kasılmasına sebep olan sinyaller gönderir. Beynimizin ana işlevlerinden biri ve aynı zamanda da evrimsel kökeni, kas kasılmasını ve nasıl hareket ettiğimizi kontrol etmektir. Beyindeki bağlantıların karmaşıklığı göz önünde bulundurulduğunda, beynin gelişimi sırasında bu bağlantılar nasıl gelişir? Farklı sinir hücrelerinin, embriyonik gelişim sırasında ortaya çıkan benzersiz kimliklere hangi ölçüde sahip olduğu güzel bir sorudur. Aslında, sadece 37 genin farklı kombinasyonları, prensip olarak beyindeki hücrelerin milyarlarcasını ortaya çıkarabilir. Ancak, birbiriyle konuşan bu kadar çok sayıdaki beyin hücresinin, bütün düşüncelerimizi, duygularımızı, hareketlerimizi ve hatta bilincimizi nasıl oluşturduğu halen bir sırdır.

Sinir hücrelerinin temel görevi, başta sinir hücreleri olmak üzere, diğer hücrelere ve de kaslara hızla mesajları taşımaktır. Vücudun çeşitli noktalarından beyne bilgi taşıyan ve çevremizde ne olduğunu hissetmemizin temeli olan sinirler de aynı derecede önemlidir. Dokunma hissimizle ilgili sinirler vardır; acıyı hissetmemizi ve bu sayede acıya neden olan faktörlerden kaçınmaya çalışmamızı mümkün kılan sinirler vardır; gözlerimizde bilgi taşıyarak görmemizi sağlayan sinirler vardır; kokuları ve ortam sıcaklığını saptayan sinirler vardır. Bütün bu mesaj aktarımları, hücre zarının içindeki elektriksel yükteki değişimler temelinde, sinir hücreleri aracılığıyla ustalıklı bir biçimde mesaj gönderilmesini gerektirir.

Her sinir hücresinde, diğer birçok hücreyle benzer boyutlarda genler ve mitokondriyle birlikte çekirdeği de kapsayan

küçük bir bölge vardır; burası protein sentezinin gerçekleştirdiği yerdir ve bu bölgeden uzun, ince uzantılar çıkar. Genellikle akson olarak bilinen çok uzun bir uzantı vardır; diğer sinir hücrelerine ve kaslar gibi oldukça uzak hedeflere sinyaller bu aksonlar tarafından gönderilir. Birçok sinir hücresinin aksonları sıklıkla bir araya gelerek, genellikle sinir olarak adlandırdığımız yapıyı oluşturur. Aksonların çapı, bir milimetrenin yüzde biri kadar olabilir; ama boyları omurilikten kollarımızdaki ve bacaklarımızdaki kaslara uzanan sinirlerde olduğu gibi, bir metreden uzun olabilir. Aksonlar, uçlarına doğru dallanarak birçok farklı sinire ve kasa aynı anda sinyal gönderebilir. Aksonlar, sinyallerin yolculuğunu sinir boyunca daha hızlı hale getiren, Schwann hücreleri adında özel yağlı yalıtım hücreleri tarafından kaplanabilir (Bu yalıtım hücrelerinin kaybı, multipl skleroz hastalığına sebep olabilir.). Çekirdeğin bulunduğu bölgeden dendrit adı verilen daha küçük uzantılar çıkar ve bunların işlevleri diğer sinirlerden sinyal almaktır. Beyinde, bu dendritler tarafından bir sinir hücresine çok sayıda giriş olabilir; bir tek hücre için bunların sayısı 100.000'i bulabilir. Sinir hücreleri arasında iletişimi sağlayan temas bölgeleri, sinaps olarak adlandırılır ve her hücre 5.000'le 200.000 arasında sinaps'e sahiptir. Muazzam sayıdaki sinir hücresi arasındaki bütün bu bağlantılar, beynimizi inanılmaz derecede karmaşık hale getirir. Beynin nasıl işlediğini tamamen anlamak çok daha fazla yeni çalışma gerektirecek ve muhtemelen uzun zaman alacaktır.

Bütün sinir hücreleri, aksonları ve dendritleri boyunca sinyalleri aynı şekilde, hücre zarında elektriksel yük farkındaki, yani elektrik potansiyelindeki değişiklikleri kullanarak iletirler. Dingin sinir hücresinde, sodyum iyonları sürekli dışarıya pom-

palanır, bu yüzden de sodyum yoğunluğu hücre dışında artar. Hücrenin dışına kıyasla, hücrenin içinde negatif elektrik yükü oluşur. Sinir hücresinin zarı, başka bir hücreden gelen uyarı tarafından değiştirilerek daha düşük bir negatif değere sahip hale getirilirse, sinir hücresi zarındaki gözenekler açılır ve sodyumun içeri girmesine izin verir, bu da elektrik potansiyelinin negatiften pozitife değişmesine yol açar. Bütün bu sodyum iyonlarının içeri yığılmasına tepki olarak, hücre açık kanalları hemen kapatır ve sodyumu tekrar dışarıya pompalamaya başlar. Ancak, elektriksel potansiyeldeki yerel değişimlerin, daha önemli etkileri vardır; sinir hücresi sinyalleşmesinin temelini oluştururlar. Elektrik potansiyelinde negatiften pozitife doğru olan bu yerel değişiklik, hücre zarının komşu bölgesini depolarize eder (kutuplaşmayı yok eder); o da daha sonra aynı şekilde sodyumun içeriye girmesine izin verip, yerel zar potansiyelini değiştirir. Bu, sinirin 'pozitif' diyerek bir mesajı aktarması gibidir. Aksiyon potansiyeli olarak bilinen bu mesaj, akson boyunca hareket eder ve sinir hücrelerinin sinyal yollaması ya da daha yaygın bilinen şekliyle sinir uyarısı bu şekilde gerçekleşir. Tam şu anda milyarlarca sinir hücrenizden milyarlarca sinir sinyali aktarılmaktadır.

Bir sinir sinyali, aksonun ucuna vardığında, eğer uçta başka bir sinir varsa, sinaps'e ulaşır. Burada, aksonun ucu ve alıcı hücrenin zarının arasında elektrik sinyallerinin geçemediği dar bir boşluk vardır; böylece sinir, sinaps'teki yanıt veren sinir hücresiyle iletişime geçmek için farklı tipte sinyal yollar. Sinyalin sinaps'e ulaşması, az miktarda kimyasal nöro-iletici salınımına neden olur; bu daha sonra sinaps boşluğuna dağılır ve yanıt veren sinir hücresinin, hücre zarındaki reseptörlere bağlanır. Adrenalin, dopamin ve serotonin gibi nöro-ileticiler, daha son-

ra hücre zarıyla birleşecek olan küçük küreciklerin, hücre zarına bağlı küçük yapıların içinde bulunurlar. Yanıt veren siniri, hücrenin ve nöro-ileticinin tipine göre, elektrik potansiyelini yerel olarak farklılaştırıp daha pozitif hale getirerek benzer bir sinyali yollamak için ya da elektrik potansiyelini daha negatif hale getirerek hücreyi böyle bir şey yapmaktan alıkoymak için cesaretlendirir. Böylelikle, elektriksel uyarı, daha sonra tekrar elektriksel hale geçecek olan bir kimyasal mesaja dönüştürülür.

Sinaps'lerdeki bu etkileşimler, hangi hücrelerin sinyal ileteceğini belirlediği için, beynimizdeki sinir ve hücre iletişiminin temelidir. Bir sinir hücresi, diğer sinir hücrelerinden girişlerin bulunduğu binlerce sinaps'e sahip olabilir ve bunlar bir araya gelerek sinir hücresinin bir sinyali ateşleyip iletmesine veya iletmemesine karar verirler.

Kas hücrelerine, benzer bir metot yoluyla kasılma talimatı verilir. Bilinçli olarak yaptığımız bütün hareketler, iskelet kaslarımızın kasılmasına bağlıdır. Bu kas hücreleri, diğer hücrelerimizle karşılaştırıldığında çok büyük olabilir ve birkaç santimetre uzunluğu olan lif benzeri şekilleri vardır. Daha önce de ifade ettiğim gibi, bunlar basit hücreler değillerdir; birbiriyle kaynaşmış birçok hücrenin birleşimidirler ve birçok çekirdekleri vardır. Kalbimizdekiler gibi diğer kas hücrelerimiz, küçük tek hücrelerdir; ama hepsi, daha önce de anlattığım gibi aktin ve miyozinin birbirlerine geçecek şekilde kaydırılması sonucu gerçekleşir. Kasılmanın başlangıcı, sinaps gibi kas sinirinin sonundaki özel bağlantılarda serbest bırakılan kimyasala bağlıdır. Bu, kas hücresinin zarındaki elektrik yükünde bir değişikliğe yol açar. Bu da kas hücresinin içinde kalsiyumu serbest bırakır, miyozinde bir değişiklik gerçekleşir ve miyozin ile ak-

tin arasında bir etkileşim başlar, bunun sonucunda da kasılma gerçekleşir. Örneğin kolumuzu bu şekilde kaldırırız.

Bir meslektaşım olan, Geoffrey Burnstock, sinirlerin bağırsaklarımızdakiler gibi istemsiz düz kasların kasılmalarında nasıl etkin hale geldiğini bilmek istiyordu. Bunun kollarımız ve bacaklarımız gibi istemli kaslar için olanla aynı süreç olduğu sanılıyordu: Bir elektrik uyarısı sinire gidiyor, bir nöro-iletici serbest bırakılıyor, nöro-iletici de daha sonra kasın hücre zarına bağlanıp onu etkinleştiriyordu. Burnstock, düz kaslardaki elektriksel etkinliği kaydetmek için bir metot geliştirdi ve bilinen bütün nöro-ileticilerin engellenmesinin, kası faaliyete geçiren siniri durdurmadığını buldu. Bunun, bazı bilinmeyen nöro-ileticilerle ilgisi olmalıydı. Bu nöro-ileticiyi tanımlamak için birçok farklı maddeyi denedi ve 1970'te hücreler tarafından enerji için kullanılan evrensel molekül ATP'nin bir transmitter olduğunu keşfetti. 1972'de purinerjik sinyalleşme terimini buldu. Çok az kişi ona inandı ve teorisiyle alay edildi; ama haklı olduğu ortaya çıktı. Bu keşiflerin, çeşitli ağrılar, migren, kistik fibroz, idrar tutamama ve kanser gibi birçok tıbbi koşulun tedavisinde önemli etkileri oldu.

Vücudumuzdaki sinir hücrelerinin ana işlevi, hem dışarıdan hem de vücudun kendi bünyesinden gelen bilgileri işlemek ve sonra da uygun motor tepkiyi vermek için kaslara sinyal yollamaktır. Bütün bunlar, beyindeki ve omurilikte yer alan birbirine bağlanmış özel bir hücreler grubu tarafından yapılır. Gerilme refleksi, diz refleksi buna güzel bir örnektir; doktorlar dizin dışında bulunan tendona vurduğunda uzuv ileri doğru hamle yaparak tekme atar. Vuruş, bacağın dış kaslarında geçici bir gerilime neden olur ve kasın kasılmasını kontrol eden sinirlere bir sinyal gönderilir. Ayrıca, diz refleksine karşı koyacak

kaslara kısıtlayıcı sinyaller de gönderilir ve yüzlerce sinir işin içindedir. Sonuç olarak, bu basit örnek bile, kendine özgü karmaşıklıklar barındırır.

Sinir hücreleri arasındaki etkileşimler, sinirler ve kaslar arasındaki etkileşimlerden çok daha karmaşıktır. Kaslar, kendilerine bağlı sadece tek bir sinire, bir motor sinire sahiptirler ve uyarılar kuvvet bakımından farklılık gösterse de, kaslar sadece etkinleştirici girişleri alırlar. Bunun aksine, merkezi sinir hücreleri hem etkinleştirici hem de engelleyici girişleri alırlar. Omurilikteki sinir hücresi, sinaps'ler aracılığıyla diğer sinir hücrelerinden yüzlerce, hatta binlerce bağlantı alır. Sinirle hücrenin iletişiminde, alıcı sinir hücresini harekete geçirebilen ya da engelleyebilen ve alınan etkinleştirici ve engelleyici sinyallerin arasındaki dengeye bağlı olarak alıcı sinir hücresinin bir sinir uyarısı oluşturup oluşturmayacağını belirleyen çeşitli transmitterler vardır. Negatif sinyallerin üstesinden gelmek ve sinir hücresini ateşlemek için 50 kadar etkinleştirici uyarıya ihtiyaç vardır.

Çevremize karşı hassas olan derimizde özel algılayıcı sinir uçları vardır; bunlar baskıya, ısıya ya da acıya karşılık verebilir ve bu bilgiyi beynimize iletebilir. Sinirin sonunu çevreleyen özelleşmiş uç sayesinde bunların bir kısmı dokunmaya çok duyarlıdır. El parmaklarımızın ucu, en hassas olan noktalarımızdır. Kıl hücreleri de dokunmaya karşılık verir. Derimizin belirli bir bölgesindeki algılayıcı sinirlerin etkinleşmesi, beyinde bir vücut haritasının çizilmesine yol açar: örneğin, genital bölgeye dokunmak, beyindeki haritanın bir ucunda tepkiye sebep olurken, dile dokunmak başka bir uca iletilir. Anestezi yapılmış hastalar üzerinde gerçekleştirilen ünlü bir deney serisinde, Wilder Penfield beyinde duyumların algılamasıyla ilişkili çe-

şitli bölgeleri uyarmıştır. Beynin bu şekilde etkinleştirilmesi, hastalarda vücutlarının belirli bölgelerine dokunulmuş hissi yaratmıştır. Penfield, bu sayede beyinde vücudun dokunuşa tepki veren bölgelerinin haritasını çıkarabildi.

Tek tek hücrelerin etkinliğini kayıt altına alan daha sonraki çalışmalar, ısı gibi diğer farklı duyumlar için daha çok harita ortaya çıkardılar. Derimizden beynimize iletilen duyumlardan dolayı, hafif bir rüzgârın tadını çıkarabiliriz ya da sıcak fincanın ısısından sakınabiliriz. Yaklaşık eksi 10 dereceden artı 60 dereceye kadar farklı sıcaklıkları ayırt edebiliriz. Derimizdeki çeşitli algılayıcı hücreler, sinir uçlarına bu bilgileri iletmekten sorumludur. Mekanizma, bu algılayıcı hücrelerdeki ısıya duyarlı iyon kanallarına dayalıdır; diğerleri daha dar bir ısı yelpazesine tepki verir. Bazıları soğukluk, bazıları da sıcaklık için olmakla birlikte, ısıya duyarlı bu reseptörler, sürekli olarak tercih edilen deri sıcaklığını ateşler; ama sıcaklık değiştiğinde bu ateşleme çok daha yavaş olur. Hücreler sıcak mı, yoksa soğuk mu olduğunu bize bu mekanizmayı kullanarak anlatır.

Acı, zarara yol açabilecek uyarıcıya karşılık veren reseptörlere bağlı olarak hissedilir. Birçoğu zarar gören hücrelerin saldığı kimyasallara karşılık verirken, bazıları da doğrudan ağır mekanik uyarıcılara ve ısı aşırılığına karşılık verir. Acıyı hissetmek gereklidir. Vücudumuza verilen zarara karşı bizi uyarır. Acı, özel sinirlerdeki elektrik uyarıları tarafından beyne iletilir. Bu sinirler, acı hissinin başladığı bölgenin yakınlarında hücre zarında sodyum için özel bir kanala sahiptirler; bu kanalın kaybı ya da bu kanala verilen zarar, sinirlerin beyne acı sinyalleri gönderememesine neden olur ve bu da çok tehlikeli olabilir.

Vücudun çeşitli kısımlarından beyne acı veren bir uyarıcı ileten hücreleri örnek vererek, sinir hücrelerinin anlaşılmazlı-

ğını ortaya koyabiliriz. Bıçak koluna battığında hiç acı hissetmeyen küçük bir çocuk vardı. Arkadaşlarıyla oynarken çatıdan atladığı için ölmüştü. Onun gibi acıyı hissedemeyen akrabaları incelendiğinde, belirli bir gende mutasyon keşfedildi. Gendeki mutasyon, acı sinirlerinde sinirin sinyalini iletmesi için gerekli olan sodyum hareketini engelliyordu.

Gözlerimizle görmemiz, retinada iki aşamada başlar. Gözden içeriye giren ışık, retina hücreleri tarafından elektrik sinyaline dönüştürülür ve daha sonra bu sinyaller optik sinirden beyne ulaştırılır. Retinada iki tür foto reseptör hücre vardır. Sırasıyla gece ve gündüz görüşü için işleyen çubuklar ve koniler. Tek bir ışık zerresi, daha fazla ışığa ihtiyaç duyan bir konide değil, çubukta elektriksel tepkiye neden olabilir. Çubuk ve konilerin dış bölgeleri, ışığı emen pigmentlerle, yani hücre zarına bağlanan foto pigmentlerle doludur. Işık onlara vurduğunda, hücre zarı boyunca elektrik yükünde değişiklikleri tetikleyerek, yaklaşık milyonlarca akson içeren optik sinire bağlı sinirlere sinyaller gönderir. Bunlar, daha sonra göreceğimiz gibi, beynin görme yeteneğiyle ilgili bölgesine özel bir yapıda bağlanır. Renkli görüş, ışığın farklı dalga boylarına ve dolayısıyla renge yanıt veren üç tip koniye bağlıdır ve bu konilerin her biri farklı foto pigmentine sahiptir. Bu konilerin yokluğu ya da bozukluğu renk körlüğüne yol açar.

Karmaşık bir müzik parçasını ve günlük konuşmadaki sözcükleri duyma ve anlama yeteneği, kıl hücrelerinin neredeyse mucizevî yeteneği olarak anlatılan mekanizmanın aynısına bağlıdır; kulaktaki ses reseptörleri. Duyuşumuz, ses dalgalarının orta kulaktaki küçük kemiklerin harekete geçirmesine ve binlerce kıl hücresinin sesi sinir sinyallerine dönüştürdüğü yer olan, içi sıvı dolu iç kulağımızı uyarmasına dayanır. Her kıl

hücresinin, uyarılması için en çok hassas olduğu belirli bir frekans vardır ve her biri sadece belirli bir frekans aralığına karşı hassastır. Ortalama olarak, komşu kıl hücreleri, birbirlerinden yaklaşık yüzde 0.2'lik farklı karakteristik frekansa sahiptirler. Karşılaştırma yapacak olursak, piyanonun komşu telleri birbirlerinden yüzde 6 farklıdır. Her bir kıl hücresinin, doğrudan ortalama on sinire çıkışı vardır. Bütün bu bilgiler beynimizde tasnif edilir. Kıl hücrelerinin kaybı ya da düzgün çalışmaması, işitme kaybının önemli bir nedenidir.

Koku alma, oldukça farklı bir grup hücrenin etkinliğini içerir. Parfümler üzerine çalışanlar, 5.000 farklı kokuyu ayırt edebileceklerini iddia ederler. Burundaki ve ağızdaki hücreler bu bilgileri beyne iletirler. Burunda, bir ucundan burnun iç yüzeyini kaplayan mukusun içine yaklaşık on sil fışkırtan ve diğer ucu ise bilgileri beyne aktarabilen sinirlere bağlanan özel sinir hücreleri bulunur. Siller, kokuları belirleyen reseptörlere sahiptir; farklı kokular için yaklaşık 1.000 farklı reseptör bulunur. Bir koku reseptöre bağlandığında, beyine giden bir sinir sinyali başlatır. Kokuları belirleyen sinir hücrelerinin, her gün yüzde 1'i yenilenir. 10.000 farklı kokuyu ayırt edebilmemizi sağlarlar ve eğer bir şarap uzmanıysanız bu sayı 50.000'e kadar çıkabilir. Köpeklerin ise bundan on kat daha iyi bir yeteneği vardır. Bu yüzden genlerimizin yüzde 3'ünün bu koku belirleyici hücreler için çalışması sürpriz değildir.

Tat, dildeki ve damaktaki hücreler tarafından algılanır ve bir şarap gurusu yüzden fazla farklı tadı ayırt edebilir. En kolay ayırt edilen dört tat vardır: acı, tuz, ekşi ve tatlı. Bu sinir hücreleri, kısa yaşamlarıyla ve sürekli yenilenmeleriyle çok olağan dışıdır.

Neredeyse bütün sinir hücrelerimiz beynimizde ve omuriliğimizdedir. Gördüğümüz gibi, omurilik nöral tüpten gelişir ve bu tüpteki hücrelerden bazıları, vücut kaslarımıza sinyalleri taşıyacak motor sinirlere ve bütün vücudumuzdan bilgiler getirecek algılayıcı sinirlere dönüşmeye başlar. Sinirleri şekillendirecek olanlar, nöral tüpün duvarındaki kök hücrelerin bölünmesinden gelir. Bazı bölünmeler asimetriktir, böylece bir hücre tekrar bölünmek için kalırken, diğeri sinir olarak gelişip uzaklaşır; hücreler kök hücreler gibi davranırlar. Diğer bölünmeler simetriktir: her iki hücre de sinirlere dönüşebilir ya da tekrardan bölünebilir. Embriyonik gelişim sırasında tekrarlanan bölünme ve sinir göçü, omuriliğimizdeki sinir katmanlarının oluşumunu sağlar.

Sinirlerin sonraki gelişimi, aksonların uzayacağı yeri ve hangi hücrelere bağlanacaklarını belirler. Bu konumları tarafından belirlenir. Motor sinir hücreleri, tüpün tabanına yakın gelişir. Bir anahtar sinyal, eski dostumuz Kirpi Sonic, yüksek yoğunluktan düşük yoğunluğa tüpün tabanından üst noktasına doğru kademe kademe ilerler. Fransız bayrağı deseninde olduğu gibi, yerel yoğunluğun hücrelerin konumsal değerini belirlediği düşünülür ve Kirpi Sonic'in yüksek yoğunluğunda motor sinirler gelişir. Hücrelerin konumlarını kesin olarak belirlemek için eksenler boyunca hücreler arasında muhtemelen bir iletişim vardır. Ayrıca hücrelerin gelişimi, baştan sona eksen boyunca bulunan konumları tarafından belirlenir ve Hox genleri tarafından etkilenir. Bu yüzden, bazı motor sinirler aksonlarını uzvun üst kısmındaki kaslara yollarken, bazıları da aksonlarını alt kısımdaki kaslara yollar.

Uzayan aksonun rehberliği, embriyonun gelişimi sırasında sinirlerin hedeflerine ulaşması bakımından elzemdir. Sinir hüc-

resi gelişiminin ilk aşamalarında, gelişen aksonun ucunda bir büyüme konisi oluşur. Bu koni, aksonun uzamasına rehberlik eder ve onu çeker: göç eden bir hücre gibi, ince parmak benzeri uzantılarını uzatır ve geri çekerler; bu uzantılar, uçlarını hareket ettikleri yüzeye iliştirirler ve geri çekildiklerinde, büyüyen akson ileri hareket eder. Uzantılar, yakın çevreyi keşfeder ve aksonun nereye gideceğini belirler. Konilere, üzerinde hareket ettikleri yüzeydeki moleküller tarafından rehberlik edilir; farklı derecelerde yapışabildikleri bu yüzey, onları ya kovalar ya da kendine çeker. Koniye daha uzak yerlerden gönderilen çekici ya da itici moleküller de koniye rehberlik etmek için kullanılır.

Bu rehberlik mekanizması, görsel sistemin nasıl geliştiğine – gözün retinasındaki optik sinirlerin beynin özel bölgelerine doğru bağlantılar yapması – örnek verilerek açıklanabilir. Bu, temel olarak kurbağalar üzerinde araştırılmıştır; ama benzer prensipler bizim için de geçerlidir. Retinadaki ışığa duyarlı hücreler, optik sinirleri meydana getiren sinirleri etkinleştirir ve sol gözdeki sinirler beynin sağ tarafına giderken, sağ gözdeki sinirler beyinin sol tarafına gider. Retinadaki bir konum ile beyindeki bölge arasında noktadan noktaya iletişim vardır. Bir kurbağada, optik sinir kesilirse ve göz 180 derece tersine döndürülürse, aksonlar beyindeki asıl temas yerini yine de bulmayı başarabilirler; ama dünyaya bakışları tamamen tersine döner. Bir sinek görünce, kurbağa kafasını ters yöne çevirir.

Doğru bağlantılar yapmayı sağlayan mekanizma, büyüme konisinin zarının yüzeyindeki özel moleküllerin, göç eden koninin temas kurduğu hücrelerin zarındaki diğer moleküllerle etkileşime geçmesine dayanır. Şu anda, optik sinir aksonlarının ve beyin hücrelerinin, eşleşmelerine olanak tanıyan konumsal kimliklere sahip olduğu düşünülüyor. Bu, beyin hücrelerine ha-

reket ederken, optik sinirin büyüme konilerinin doğru hücreyi seçmesine ve onunla bir sinaps oluşturmasına olanak sağlar. Göç eden aksonlar yanlış bölgede iletişime geçmeye çalıştığında geri çevrilirler ve yollarına devam ederler. Memelilerdeki görsel haritalar, başlangıçta oldukça hamdır; ama daha sonra hayvan görmeye başladığında, sinirlerin etkinliği sonucunda geliştirilir.

Sinir sisteminin gelişimde çok fazla hücre ölümü olur. Gelişen uzvun bölgesinde yaklaşık 20.000 motor sinir oluşturulur; ama bunların yarısı intihar eder ve geliştikten sonra ölürler. Kurtulmaları, kas hücresiyle kurdukları temasa bağlıdır. Temas kurmuş olsalar bile, bir kas birden fazla sinirle temas halindeyse, sadece biri kurtulabilir. Sinirler, hangisinin intihar etmeyeceğine dair yarışırlar ve kasa en güçlü girişi yapmış olan hayatta kalır. Aksonların doğru kasları bulmaktaki ustalığı, uzuvlara sinir gönderen omuriliğin bir parçası tersine çevrilerek gösterilebilir: aksonlar uzva oldukça yanlış konumdan girseler bile, doğru kası bulabilirler.

Beynin kendisine dönecek olursak, beynimizin gerçekleştirdiği bütün farklı işlevlere rağmen, farklı bölgelerdeki sinir hücrelerinin temel olarak aynı olması da yine dikkate değerdir. Beynin bir bölgesini diğerinden ayırt eden şey, temel olarak sinir hücrelerinin sayısı ve nasıl bağlandıklarıdır; aslında bağlantı her şeydir. Embriyonik gelişim sırasında nöronların özel olarak bağlanmasından kaynaklanan beynimizin yapısal karmaşıklığından tamamen ayrı olarak, beynimizin bir kum tanesi kadar küçük bir parçasında bir milyar sinaps bulunur; beynimizde bir kum tanesinden kaç tane olabileceğini düşünün. Yeni prensipler olmaksızın, beyni tam olarak anlayabilmemiz hiç de mümkün görünmüyor. Hatta oldukça basit nöral ağla-

rı anlamamız bile zor olabilir. Bir önceki kitabımda bilimin doğal olmadığını ve sağduyuya aykırı olduğunu savunurken, bizim gerçek özümüzün milyarlarca sinaps'te yattığını hayal etmemiştim. Bu, karmaşığın da en karmaşığıdır.

Sinirlerimizin birbirleriyle nasıl etkileştiklerini ve böylelikle de nasıl düşündüğümüzü, öğrendiğimizi, hissettiğimizi ve anımsadığımızı belirleyen özelliğin, sinaptik gücün gelişmesi ve korunmasında birbiriyle örtüşen iki aşama vardır. İlk aşama, embriyonik gelişim sırasındadır ve genellikle genetik kontrol altındadır. İnce ayarın gerçekleştiği ikinci aşama, genellikle deneyim aracılığıyladır. Anılarımız, öğrenme kabiliyetimiz gibi, beynimizdeki sinir hücresi ağlarına kaydedilir. Hatırlama ve öğrenmenin her şekli, sinir hücreleri arasındaki sinaptik bağlantılara bağlıdır. Sinir hücrelerine giden çok sayıdaki uyarının, sinaps'lerde sinyallerin etkisini artırabilmesi özel bir önem taşır.

Yani, bir şeyi nasıl hatırlarız ve nasıl öğreniriz? Sinir hücreleri hâlâ biraz gizemlidir. Ama bu soruların yanıtları sinaps'lerdedir. Alışkanlık, öğrenmenin basit bir örneğidir; yeni bir uyarıcının zararsız olduğu öğrenildikten sonra, uyarıcı tekrarlandığında basit refleksler azalır. Bu mekanizma, algılayıcı sinirlerden motor sinirlere, sinaptik aktarımların azaltılmış etkisine dayanır. İnsanlarda ya da diğer memelilerde, çok fazla hücre bulunduğu için, sinaptik bağlantılardaki değişimlere bakmak zordur. Bunun için bir deniz yumuşakçası, Aplysia, kullanılmıştır. Dürtüldüğü zaman solungaçlarını geri çekme alışkanlığı incelenmiştir. Uyarının tekrarıyla, yanıtlayan sinirlerdeki sinaptik potansiyel azalır; solungacı geri çekme hareketi de. Bunun nedeni, sinaps'lerdeki sinirlerden serbest bırakılan iletici kesecik sayısındaki düşüştür. Sinaptik kesecikler-

deki bu değişim, çok büyük ihtimalle sinir hücresi devrelerini kapsayan kısa zamanlı hafızanın temelidir. Biz insanların ve diğer hayvanların zararlı uyarıcıya karşı nasıl daha güçlü tepki vermeyi öğrendiğimiz de bununla bağlantılıdır. Zararlı bir uyarıcı uygulandığında duyarlılaşma gerçekleşir. Örnek olarak elektrik şoku ya da yanma anında geri çekilme refleksi, sinaptik aktarımın artmasından kaynaklanır.

Daha karmaşık öğrenmeler için başka mekanizmalar kullanılır. Klasik koşullanma, bu türden bir öğrenme örneğidir. İnsanlar da dahil olmak üzere, hayvanlar bir uyarıyı diğeriyle ilişkilendirerek öğrenebilirler. Bu öğrenme, eylemin ödül ya da cezayla ilişkilendirilmesine dayanır: elimizi yakan sıcak şeylerden kaçınmayı öğreniriz. Ebeveynlerimiz tarafından fazladan harçlıkla ödüllendirildiğimizde sınavlarda daha başarılı olmaya çalışırız ve eğer yemekle ödüllendirilirseler, fareler kaldıraca basmayı hızla öğrenirler. Bütün bunlar sinaptik değişimleri içerirler. Ayrıca, uzun süreli hafıza, yeni sinaptik bağlantılar oluşturan gen etkinliği ve protein sentezini, bunun dışında da bazı sinaptik bağlantıların budanmasını da gerektirir. Sinaps'lerde de değişimler olur. Böylece daha fazla ya da daha az nöro-iletici iletebilirler.

Bilgisayar tabanlı nöral ağlar, yani sinir hücreleri arasındaki bağlantıları taklit eden ağlar üzerinde yapılan çalışmaların sonucunda, sinir sistemi ve beyni inceleyen bilim insanlarının, beynimizdeki ağların davranışlarıyla ilgili hesaplama prensiplerini anlamaya başlayacaklarını umuyoruz. Nöron ağları, aslında bilgisayar benzeri beynimizin nasıl çalıştığıyla ilgili anahtar anlayışlar sunabilir. Nöron ağları, sinir hücreleri gibi davranan birbirine bağlı birimlerden oluşurlar. Yüzleri tanımak ya da el yazısını öğrenmek gibi kabiliyetleri dikkate değerdir. Finlan-

diya'daki bankalar, bankaya yatırılmış çekin üzerindeki şeklin, banka cüzdanı üzerinde yazanla aynı olduğunu kontrol etmek için bunu kullanırlar.

Nöral ağların kökeni, matematik dehası olan Alan Turing'in ve 1940'larda beyni bir bilgisayar olarak modellemeye çalışan diğer bilim insanlarının çalışmalarına dayanır. Ağdaki sinir benzeri birimler, etkin ya da devre dışı olabilirler. 0 ya da 1'e dayanan bilgisayar bileşenleri gibidirler. Her birim, etkinleştirebileceği veya devre dışı bırakabileceği birçok faklı birime bağlıdır. Birimler arasındaki etkileşimlerin anahtarı, etkinleştirme veya devre dışı bırakmanın kuvvetini belirlemek için ölçülen birimler arasındaki bağlantı noktalarında yatar. Bu, komşularınıza yüksek sesle ya da yavaşça 'Git' ya da 'Dur' demeye benzer. Bir birimin sonradan etkinleştirilip etkinleştirilmeyeceğini belirlemek tıpkı bir oylama gibidir. Birimler, bütün etkinleştirme ve engellemelere ve de bunların ağırlığına bakar ve kimin kazanacağına karar verir. Sinir hücreleri arasındaki sinaps'lere benzeyen bu bağlantı noktalarının temel özelliği, ağırlıkların değişebilmesidir. Ağırlıkların nasıl değiştiğine karar veren kural, ağın davranışını belirler ve öğrenmesine imkân tanır.

Oldukça basit bir nöral ağ, 0'dan 9'a elle yazılmış sayıları ayır etmeyi öğrenebilir. Örneğin, yüz birim, resmi okuyan 256 algılayıcı birimine bağlıdır. Böylece 25.000'in üzerinde bağlantı noktası vardır. Sisteme el yazısıyla yazılmış birçok 3 sunulur; böylece birçok çeşit oluşur. Bu, belirli bağlantı noktaları kuvvetlenirken, diğerlerinin zayıflamasıyla sonuçlanır. Sonuç olarak sistem, 3'ün farklı parçalarını sunan özellikler olarak kendi 100 birimini kullanmayı öğrenir. Bu süreç, bir yüzü sunmak için robot resim kullanmak gibidir; robot resim çizilir-

ken ağız ya da kaş gibi çeşitli resim parçaları kullanılır. Ancak, nöral ağ, hangi parça dağarcığını kullanılacağını ve bunlardan hangilerinin 3 için kullanılacağını kendi kendine öğrenir.

Beynin çok fazla sinir hücresine sahip olmasından dolayı, tek tek her sinir hücresinin etkinliğini inceleyerek ve hatta etkinliğini değiştirerek beynin işleviyle ilgili halen çok fazla şey öğrenebilecek olmamız şaşırtıcıdır. Ancak bu tür çalışmalar, vücudumuzun yüzeyindeki uyarıcının beynimize nasıl iletildiğini ve orada nasıl analiz edildiğini anlamamıza yardımcı olmuştur. Buna, karmaşık devrelerin nasıl çalıştığına ilişkin bir anlayışı da eklemeliyiz. Bazı anılar, beynin hipokampus olarak adlandırılan kısmında depolanır. Buradaki sinirlerin bir özelliği, uyarıldıkları zaman tepkilerindeki artışın bir müddet sürmesi ve daha fazla protein senteziyle sonuçlanabilmesidir. Hipokampus, hareket ettiğimiz mekânsal çevrenin haritasını içerir. Konumumuz, belirli hücrelerin ateşlenmesi yoluyla kodlanır; biz belirli konumdayken sadece bir hücre ateşlenir, sonra hareket ettiğimizde bir diğeri ateşlenir.

Kendimizin ve diğer insanların bazı eylemlerinin, özgür irademiz tarafından değil, genlerimiz ve hücrelerimiz tarafından belirlendiğini düşünmenin bir yanılgı olduğunu iddia edenler var. Genetik, iddia edildiği gibi kader değildir. Bu tür inançlara sıcak bakmıyorum; bu genlerin bizim için aslında ne yaptığını yanlış anlamak demektir ve kaderimizin büyük ölçüde genetik kalıtımımıza bağlı olduğunu kabul etmek de kolaycılık olur. Ancak, sadece erkek ve kadın arasındaki farklılıkları düşünün. Sadece at gözlükleriyle bakan ve hiç düşünmeyen birisi, bütün farklılıkların kültürel olduğuna inanabilir. Ana rahmine düştükten kısa bir süre sonra, geliştiğimiz embriyon, cinsel farklılık yönünden birbirinin aynıdır. Kadın ve erkek embriyonla-

rı aynı görünür. Sonra, erkeklerde testis gelişerek testosteron hormonu salgılanır ve embriyonun hücrelerini etki altına alarak, erkekleri kadınlardan farklı yapan sayısız geni etkinleştirir.

Genlerin suça eğilimi belirleyebilmesiyle ilgili şüpheniz varsa, genellikle kadınların değil, erkeklerin şiddete dayalı suçlar işlediğini düşünmeniz yeterlidir. Matematiksel yetenekler konusunda erkeklerin bir üstünlüğü varken, kadınlarda dil ve mekânsal yeteneklerinin erkeklerin aksine beynin iki tarafında da konumlanması bir göstergedir. Erken yaşlarda kız ve erkek çocuklarının oynamak için seçtiği oyuncaklar farklıdır. Kadınların çocuklarla olan bağı doğuştan gelirken, erkeklerin bunu öğrenmesi gerekir. Kadın ve erkek beyninde birçok yapısal farklılık vardır; erkeklerin ve kadınların üreme konusunda farklı rollere sahip oldukları düşünüldüğünde bu, evrimsel açıdan mantıklıdır. Erkeklerde kadınların adet döngüsüne ve bunun psikolojik ve fiziksel etkilerine eşdeğer bir şey yoktur.

Neden genlerin davranışlarımızda böyle önemli roller oynayabildiğini kabul etmekte bu kadar zorlanıyoruz? Bu, muhtemelen insan davranışının standart sosyal bilim modeli olarak adlandırılan modelden kaynaklanır. Bu model, davranışlarımızın çoğunun ve inançların kültürel olarak belirlendiği ve boş levha olan bir beyinle doğduğumuz inancını temel alır. Bunun aksine, deneyimin ve kültürün önemini de reddetmemekle birlikte, beynin yaptıkları ve yapabilecekleri hakkında biyolojiyi merkeze yerleştiren yeni bir model de vardır.

Hepsi genler tarafından programlanmış, daha önceden düşünüldüğünden çok daha gelişmiş beyin işlevleriyle birlikte doğarız. Doğumdan çok kısa bir süre sonra, fiziksel dünyada sebep-sonuç ilişkisini hemen kavrarız ve ben, bunun bizi bütün diğer hayvanlardan farklı yaptığını ve bunun evriminin,

insanın alet kullanması için şart olduğunu savunuyorum. Bir dili öğrenme becerimiz, eşleşme arzumuzda olduğu gibi, beynimizin oldukça özel bir niteliğini içerir. Birçoğumuz yılanlara karşı doğuştan bir korkuya sahibiz; ama hiçbir çocuk çok sık uyarılmasına rağmen elektrik prizinden korkmaz.

Beynimizin genlerimiz tarafından belirli bir zihinsel işlevi yerine getirmesi için nasıl programlandığını anlamalıyız. Bu tür bir bilgi son derece faydalı olabilir. Eğer suça eğilimin biyolojik temelini anlayabilirsek, bu konuda yepyeni şeyler yapılabilir ve bu bilginin ışığında insanları tedavi edebiliriz. Eğer homoseksüelliğin genetik bir temeli varsa, bu en azından bazı durumlarda ebeveynlerin suçluluk hissini ve ilave olarak ödedikleri psikanalist ücretlerini düşürebilir.

Beyinle ilgili henüz çözülmemiş önemli bir problem, bilinci – yani bizim kendimizle ilgili farkındalığımızı ve bütün duygularımız, hislerimiz ve sahip olduğumuz kişisel düşüncelerimizi – nasıl meydana getirdiğidir. Bu hücreler bize keyfi ve üzüntüyü nasıl tecrübe ettirebilir? Bu gizem olduğu gibi kalır.

10. Nasıl Büyürüz Ve Neden Yaşlanırız

Hücreler nasıl çoğalır, büyür ve zayıflar?

Birçok hayvanda da olduğu gibi, biz de küçük doğarız ve sonra büyürüz. Elbette, embriyonik gelişimimiz sırasında da büyüme olur; ama embriyonun kendisi, gelişeceği yetişkinle karşılaştırıldığında çok küçüktür. Ancak, temel vücut örüntümüz, daha çok küçükken embriyonun içine yerleştirilir; mesela uzuvlarımız, temel kalıp tamamen oluşturulduğunda sadece birkaç milimetre uzunluğundadır; bütün organlarımız yerli yerindedir. Temel kalıp mekanizmaları, genelde 30 hücrenin uzaklığından daha kısa mesafedeki hücrelerle etkileşimi içerir.

Eğer yeni doğmuş bir bebeğe bakarsanız, farklı kısımlarının farklı ölçülerde büyüyeceğini açıkça görürsünüz. Bebeğin kafası, doğduğunda vücudunun geri kalanına kıyasla çok daha büyüktür; çocuk büyüdükçe bu değişir. Her zerrenin ne kadar büyüyeceği, embriyonun erken aşamasındaki hücrelerde kısmen programlanır.

İlk önce rahimdeyken ve yaklaşık 1.5 cm uzunluğundayken küçük bir embriyonik hayvana benzeriz ve doğduğumuzda

boyumuz yaklaşık 50 cm olur; daha sonra kadınlarda ve erkeklerde farklı olmak üzere yaklaşık 180 santimetreye doğru büyürüz ve ergenlikten sonra büyümemiz durur. Beynin hipofiz bezinde yapılan büyüme hormonunun yanı sıra, insülin benzeri büyüme etmenleri, bu büyümede önemli bir rol oynar.

Hücreler üç yol ile bölgelerin büyümesine sebep olur. Temel olanı, tabii ki, hücre bölünmesidir. Ancak, hücre büyümesi de önemlidir. Sinirlerin uzun uzantılarını düşünün: bir sinir hücresi ortaya çıktıktan sonra asla tekrar bölünmez, ama boyut olarak oldukça kapsamlı bir şekilde büyürler. Benzer bir şekilde, kas hücreleri de asla bölünmez; ama büyürler ve ayrıca daha büyük kaslar oluşturmak için onlarla bir araya gelen özel kök hücresi benzeri hücrelerle birleşirler. Üçüncü yol, kıkırdak ve kemikte olduğu gibi, hücrelerin çevrelerindeki alana madde eklemesidir. Ancak, organlar büyüdüğünde bile, önemli miktarda hücre ölümü olabilir.

Hem iç kontroller hem de dış sinyaller, büyümenin ve nihai boyutun belirlenmesi için önemlidir. İç kontrollerin rolü, gelişen dalak örnek verilerek açıklanabilir. Fare embriyonuna erken dönemde birkaç embriyonik dalak yerleştirilirse, her dalak, normalden çok daha küçük olur ve küçük dalakların toplam boyutu, tek bir normal dalak kadar olur. Bu demektir ki, dalağın ne büyüklükte olacağını belirleyen gezici engelleyici moleküller vardır. Bu tür etmenler, dalak tarafından üretilip yollanıyor olabilir ve yoğunlukları arttığında büyüme engellenebilir. Böylece dalağın boyutu hayvanın bütün boyutuna bağlı olur. Bu, karaciğer için de doğrudur, hatta yetişkin bir karaciğerin üçte ikisi alınırsa, tekrar normal boyutuna büyür. Çünkü engelleyici etmenler eksiltilmiş olur. Karaciğerin yenilenme yeteneği, Yunan mitolojisindeki Prometheus tarafından güzel bir

biçimde anlatılır. Zeus sinirlenince Prometheus'un bir dağın yamacına çıplak halde zincirler ve bir akbaba da onun sürekli yenilenen karaciğerini parçalayıp yer. Yunanların gerçekten de karaciğerin kendini yenileme yeteneğini bilip bilmediğini merak etmemek elde değildir.

Öte yandan, uzuvlarımız gibi bazı organlardaki hücreler organın boyutunu kontrol ederler ve yakınlarda büyüyen diğer benzer organların olup olmadığıyla asla ilgilenmezler. Bu, göğsümüzde bulunan ve bağışıklık sistemimizin bir parçası olan tek timüs bezimiz için de bu geçerlidir. Eğer gelişen fare embriyonuna başka embriyonlardan birkaç timüs bezi eklenirse, ev sahibi, farenin normal timüs bezi gibi sonradan eklenenler de normal boyutlarında büyür. Benzer bir büyüme mekanizması, insülin salgılayan hücreleri içeren ve hücrelere glikozun girmesini sağlayan pankreasta bulunur. Gelişen pankreastaki hücre sayısı azalırsa, yalnızca küçük bir pankreas gelişir. Anlaşıldığı kadarıyla, gelişen pankreasın hücreleri, belirli bir bölünme sayısı kadar büyümek için programlanır ve vücudun geri kalanıyla ilişkili olarak boyutunu ayarlama ya da yenilenme ihtimali yoktur. Bu, diyabet için önemli çıkarımları beraberinde getirir. Neden organların büyümesi için bu farklı kontrol sistemleri bulunması gerektiği ise çok açık değildir.

Embriyonun rahimdeki büyümesi, sağlığımız üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bu, David Barker'ın dikkate değer bir dizi incelemesi sonucunda teyit edilmiştir; bu incelemelerde zayıf doğan çocukların, yetişkinliklerinde kalp hastalığı geçirme riskinin yüksek olduğu anlaşılmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, embriyondaki gen ifadesinde çevre koşullarına bağlı olarak değişikler gözlemlenmiştir. Anahtar etmenler, annenin beslenmesi, yaşam tarzı ve zayıf ya da şişman olma-

sından gelir. Embriyon, gelecekteki dünyasında çok az yiyecek olduğunu öngörebilir ve bu, onun dolaşım sisteminin gelişimine yansıtılır.

Bulunan her şeyi aktaran – ki bunların çoğu ne yediğimiz ve ne kadar yediğimize göre belirlenir – kan dolaşımı sistemimiz tarafından hücrelere çok fazla besin getirilebilir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinlerin yarısından biraz fazlası, fazla kilolu ya da obezdir. Obezlerin DNA'ları üzerinde yapılan incelemelerin de gösterdiği gibi, obeziteyle ilişkilendirilen genler olmasına rağmen, bu genelde fazla yemekle ilgilidir. Obezite, yağ hücrelerinde bulunan aşırı yağa bağlıdır. Tip 2 diyabet ve kalp hastalığı gibi sayısız hastalık, bununla ilişkilidir. Vücut yağımız, büyük çoğunluğu deri altında gizlenen yaklaşık 40 milyar yağ hücresinden oluşur. Diğer vücut hücrelerinin aksine, yağ hücrelerinde yağ hücrenin hacminin yaklaşık yüzde 95'ini kaplar ve çekirdek gibi diğer yapıları hücre zarına itilir. Beyaz yağ hücreleri, büyük yağ damlacığı içerir ve depolanan yağ, yarı sıvı haldedir; kahverengi yağ hücreleri ise genele yayılmış yağ damlacıklarına sahiptir. "Bebek yağı" olarak da bilinen kahverengi yağ, ısı üretmek için kullanılır.

İnsanın yağ miktarı, yağ hücrelerinin hem sayısının hem de boyutunun yansımasıdır. Genellikle kadınlarda erkeklerden fazla olmak üzere, bir miktar yağ hücresiyle doğarız. Bu yağ hücreleri, ileri çocuklukta ve erken ergenlikte artar ve bundan sonra oldukça sabit bir sayıda kalırlar. Yağ hücresi sayısı, obez çocuklarda zayıf çocuklardan çok daha hızlı bir şekilde artar, bu yüzden yetişkinlikteki obezite çocukluk obezitesiyle ilişkilidir. İnsanlar bu aç gözlü yağ hücreleriyle dolduklarında şişmanlarlar; yani bir insanda çok fazla yağ hücresi olduğunda ve bunlar boyut olarak büyüdüklerinde obezite gelişir. Fazladan

yağ hücreleri olan insanlar, bu hücreleri rejim ve egzersiz yapma yoluyla küçültebilir ve muhteşem sonuçlar alabilirler; ama yağ hücreleri yok olmaz. Bir yağ hücresi vücutta geliştiğinde, orada yaşam boyu kalır ve bazen eksilme olmasına rağmen, nadiren ölürler. Her ay yaklaşık olarak her yüz yağ hücremizden biri ölür ve yenilenir. Yağ yakılınca boyut olarak çok daha küçük hale gelirler; ama bu açgözlü hücreler beslenmek için hazır bekler ve tekrar yağlanırlar; bu nedenle de verilen kiloları geri almamak kolay değildir.

Yağ hücreleri, enerji rezervlerini izlemekten sorumludur ve sürekli olarak beyne vücutta ne kadar enerji kaldığını söylemek, kaslara yağ yakabileceklerini sinyal vermek, karaciğer ve diğer organlara yağ depolarını tazelemeleri talimatını vermek, hücrelerin içine ya da dışına enerji akışını kontrol etmek gibi birçok işlevi düzenleyen karmaşık iletişim sisteminin merkezidir. Yağ dinamiktir; beyin, kemikler, yumurtalıklar ve bağışıklık sistemiyle ve vücudun uzun beslenme yolundaki her enerji yöneticisiyle kimyasal sinyal alışverişi gerçekleştirir. Kimyasal mesajcılar arasında en önemlisi, obezitedeki temel aktör olan protein hormonu leptindir. Leptin, kanda dolaşır ve yağ hücreleri tarafından oluşturulur; yağ hücreleri ne kadar büyükse, o kadar çok leptin üretirler. Leptin, beyne yeteri kadar yemek yiyerek açlığımızı dindirdiğimizi haber verir; ama aç gözlülük ve hazzı ön plana çıkaran diğer beyin fonksiyonlarıyla rekabet etmesi gerekir.

Belirli oranda büyümeye önceden programlanmış bir başka sistem ise kolumuzdur. Kol ilk kez gelişen embriyonda şekillenir; el bileğinin unsurları humerus, radius ve ulna gibi daha yakın unsurların hepsiyle aynı boydadır; ama onlar daha az büyürler, böylece daha küçük sonuçlanırlar. Uzuvlarımızdaki

kemiklerin boyutlarında görünen büyük farklar, gelişmenin erken zamanlarında programlanmış büyüme oranındaki farklılıkları yansıtır.

Peki, uzuvlarımız aslında nasıl büyür? Uzuvlarda gelecekte oluşacak kemikler, daha önce gördüğümüz gibi, embriyonda kıkırdaksı çubuklar olarak yerleştirilir. Bu kıkırdak, daha sonra özel hücreler tarafından merkezde kemikle değiştirilmeye başlar ve bu uçlara doğru yayılır. Uçların yakınında, kemik oluşumu durur ve kemik büyümesi bölgesi haline gelecek bir büyüme plağı oluşturulur. Humerus gibi kemiklerde, her iki uçta büyüme plağı vardır. İnce büyüme plağı hücreleri, sütunlar halinde düzenlenir ve plağın üst ucunda kök hücreler vardır; hücrelerin sonraki grubu çoğalan hücrelerdir ve bu noktadan itibaren bölünmeyi keserek kıkırdak hücrelerini oluştururlar. Büyüme plağında aşağı doğru inildikçe, kıkırdak hücreleri boyut olarak büyür ve plağın sonunda ölürler ve kemikle değiştirilirler. Böylelikle, büyüme plağı bir uçta kıkırdak hücrelerinin boyutlarının büyümesi ve kemikle değiştirilmesi yoluyla kemiği uzatır ve sütundaki hücrelerin sayısı, plağın üzerine eklenen kök hücreler sayesinde aynı kalır. Büyüme hormonu, kıkırdak hücrelerini temin etmek için kök hücreleri uyarır ve diğer hormonlar hücrelerin çoğaldığı bölgede hücre bölünmesini uyarır. Sonuç olarak, uzuvlarımızın büyümesi hücre çoğalmasına ve daha sonra kemiğe dönüşecek olan hücrelerin büyümesine bağlıdır. Büyüme plakları, farklı kemikler için farklıdır, böylece büyüme oranları da farklılık gösterir.

Büyüme plağı, ergenliğe kadar kemiklerimizin uzunluğunu arttırmaya devam eder ve buna son vermeleri, muhtemelen hormonal değişimlere bağlı olabilir. Hormonlarımız, büyümenin ne kadar devam edeceği konusunda önemli bir rol oynar.

Bir başka olasılık ise, büyüme plağımızın sadece belirli bir zaman için ya da belirli bir sayıda hücre bölünmesi için büyümeye programlanmasıdır. Eğer bir plaktaki bölünme sayısı bir süreliğine azalırsa, kaybı telafi etmek için hücreler daha fazla bölünerek arayı kapatmaya çalışır.

İki uzvumuz, embriyonda bir santimetreden daha kısayken yetişkinlikte yüz santimetreye kadar büyür ve yaklaşık yüzde 0,2 kesinlikle eşleşen çok benzer uzunluklara sahiptir. On beş ya da daha fazla yıl boyunca büyürlerken bu uzuvların arasında bilinen herhangi bir bağlantı olmaması ve bu uzuvlardan birine diğerinin büyümesiyle ilgili bilgi veren hiçbir şeyin bulunmaması, çarpıcı bir özelliktir. Uzuvlarımızın büyümesi genellikle çok güvenilirdir ve bunun nasıl başarıldığını bilmiyoruz. Tipik bir uzuv büyüme plağı, çap olarak yaklaşık 2 santimetredir ve kalınlığı da 1 santimetreden azdır; bir plakta her biri 40 hücre uzunluğunda olan 300.000 sütun halinde düzenlenmiş yaklaşık 10 milyon hücre bulunur. Genellikle, bu sütunların her birine her gün bir hücre eklenir ve bir hücre de kemikle yer değiştirir. Çok sayıdaki hücre ve mekanik kısıtlamalar, iki uzuvdaki plaklar için büyüme oranını benzer kılabilir.

Uzuvlarımızdaki kaslar da büyümek zorundadırlar ve şekillenmiş olan kas hücreleri bir daha bölünemezler. Ancak, kas hücreleri kendi başlarına büyüyerek veya fazladan bir çekirdek kazandıran özel kas uydu hücreleriyle birleşerek oldukça büyük hale gelebilir. Bu uydu hücreler, bir tür kas kök hücresidir. Kasların ne kadar büyüyeceği genelde bağlı oldukları kemiklerin büyümesine bağlıdır. Kemikler büyüdükçe, kaslar da gerilir ve uzar; bu onları büyütür. Kasların ve kemiklerin büyümesi, bu sayede koordinelidir; kasların, ne kadar çekildiklerinden

başka bir şeyi bilmesi gerekmez. Kaslar gerilime karşılık vermeye devam eder ve ağırlık kaldırmak, kasları büyütür.

Doğumdan sonraki büyümemiz, genellikle annemizin göğsünden gelen süte bağlıdır. Bebek doğduğunda süt üretimi başlar ve bebek sütten kesildiğinde süt üretimi durur. Göğüsteki hücreler tarafından yapılan süt üretimi, doğum sırasında dolaşan hormonlara bağlıdır. Hamilelik sürecinde bulunan hormonlar, göğüsteki kanallardaki hücrelerin çoğalmasına sebep olur; böylece yaklaşık yirmi kat fazla olurlar. Uçlarında da süt salgılayacak hücreler vardır. Göğsü emen bebek, göğüsteki hücrelerin sütü salgılamasına neden olan hormonu salgılaması için beyindeki hücreleri uyarır. Önce süt emzirme durur, süt salgılayan hücreler apoptozis yoluyla ölür ve geriye kalanlar da istenmeyen materyalden kurtulmak için sıkı çalışan makrofajlar tarafından temizlenir.

Yaklaşık 100 milyar sinir hücresi içeren bir beyinle doğarız ve doğumdan sonra kısa bir süre hücre bölünmesi sürer. Beynimizin ağırlığı, doğduğumuzda yaklaşık olarak 300 gramdır, yani vücut ağırlığının neredeyse yüzde 10'udur; bunun aksine yetişkin beyni yaklaşık 1.400 gramdır, yani vücut ağırlığının sadece yüzde 2'sidir. Beynin boyutları yaşla birlikte büyür ve kendi yetişkin maksimum boyutuna altı ve on dört yaşları arasında ulaşır. Boyuttaki büyüme, tamamen özelleştikten sonra hiç bölünmeyen sinir hücrelerinin çoğalmasına bağlı değildir; destekleyici hücrelere ve dallanıp yeni bağlantılar yapan sinir hücrelerinin büyümesine bağlıdır. Yeni sinaps'ler yaşamımızın ilk aylarında hızla oluşur, genellikle doğumdan sonraki altı ve on ikinci aylar arası maksimum yoğunluğa ulaşır. Bundan sonra kullanılmama ve doğal yıpranma nedeniyle bir düşüş yaşanır; sinaps'ler oluştuktan sonra, çocuğun beyni sadece sıklıkla kul-

landığı sinaps'leri tutar. Erken duyusal deneyimler, sinaps'lerin oluşması ve tutulması için hayati bir önem taşır.

Çoğumuz, ölümden sakınmayı tercih ederiz; ama yaşlanma ve yaşlanmayla bağlantılı ağrılar pek hoş karşılanmaz. Tanrıça Eos'un âşığı Tithonus ile ilgili Yunan mitini hatırlayın. Eos, Zeus'tan Tithonos'a ölümsüzlüğü bağışlamasını ister. Zeus, onun isteğini kabul eder; ama Eos, ona gençliğinin de verilmesini istemeyi unutur. Tithonos yaşlanarak tanınmaz hale gelir ve ölmek için yalvarır.

Eğer hücreler çok zekiyse, neden bunu yapıyorlar ve yaşlanıyoruz? Altmışımızı geçtiğimizde, yaşam süresindeki farklılıkların sadece yaklaşık yüzde 25'i genetiktir. Suç, sadece üremeyle ilgilenen ve doğduktan sonra sağlığımızla ilgilenmeyen evrimde aranabilir. Etkin olan her mekanik sistem, aşınıp yıpranma yüzünden yaşlanır ve bu biyolojik sistemlerdeki hücreler için de geçerlidir. Altmışımızı geçtiğimizde, yetmiş ve üzerine ilerlediğimizde, yaşlanmanın etkilerinin hepsi çok belirgin hale gelir. Hafızamız eskisi gibi değildir, daha yavaş koşarız, dizlerimiz ağrır... Listenin sonu yokmuş gibi görünüyor. Ayrıca, hayvanların neden bu kadar farklı ömürlere sahip olduğu bilmecesi de var: çatalkuyruklu balina seksenine kadar yaşayabilirken, fareler neredeyse sadece üç buçuk yıl yaşayabilirler. Ancak, yırtıcı hayvanlar ve hastalıklar gibi diğer etmenler erken ölüme sebep olduğundan, yaşlanmanın doğadaki ölüm oranına önemli bir katkı yaptığıyla ilgili çok az kanıt vardır. Doğadaki farelerin yüzde 90'ından fazlası ilk yıllarında ölmektedir.

Yaşlanmak, gelişim programımızın bir parçası değildir ve yaşlanmayı destekleyen hiçbir gen yoktur. Aksine, evrim yaş-

lanmayı engelleyen hücre etkinliklerini hassas bir biçimde tesis eder; ama bunlar yalnızca üreme önemli bir faaliyet olmaktan çıkana dek etkindirler. Evrimin etkisi, iki yaşındaki farelerle aynı yaştaki bebek filler karşılaştırıldığında görülebilir. Fareler çoktan yaşlıdırlar. Evrim, fillerin yavru sahibi olmadan yaşlanmalarını engellemek için mekanizmalar seçmiştir ve bazı filler için yaşlı olmak yıpranmış fildişlerinden ibarettir. Evrim açısından, yaşlanmanın önlenmesi sadece hayvanlar üreyene ve çocuklarını yetiştirene kadar gereklidir. Bu nedenle, doğa bunlar gerçekleşene kadar yaşlanmayı geciktirmek için onarıcı önlemler sağlar. Bu 'disposable soma' (atılabilen soma) veya atılabilen beden teorisidir; insanlar ve diğer hayvanlar üreme ve çocukları büyütme süreci tamamladıktan sonra atılabilirler.

Eğer yaşlanma genlerimiz tarafından programlanmadıysa, neden gerçekleşir? Aslında tıpkı arabalarımız veya çamaşır makinelerimiz gibi, biz de temel olarak yıpranıp aşındığımız için yaşlanırız. Yaşlanma, onarılamayan hücresel ve moleküler hasarın birikmesinin ve özellikle DNA'mız ve proteinlerimizde hücrenin bakım ve onarım işlevlerindeki sınırlamaların bir sonucudur. DNA'nın bütünlüğünün korunması, her hücre için zorlu bir görevdir; zira oluşabilecek bir hasar, anahtar proteinlerin kaybına, proteinlerin yanlış zamanda yanlış hücrelerde sentezlenmesine ve kötü özelliği olan proteinlere yol açar. Bu tür hasarlar, vücut hücrelerinin ve dokularının ilk şekillenmeye başladığı andan itibaren bütün yaşam boyunca birikirler. Mitokondri ve hücre zarında da hasarlar gerçekleşir ve proteinlerin yanlış katlanması nedeniyle gerçekleşen hasarlar da vardır. İnsanların ve diğer hayvanların ne kadar yaşayacağı, asıl olarak vücudun bakım ve onarım işlevlerinin düzeylerini belirlemek için evrilen mekanizmalar tarafından belirlenir. Vücut hücre-

lerinin aksine, üreme hücrelerinin yaşlanması üreme için yıkıcı sonuçlar doğuracağından, yumurtaları ve spermleri oluşturan üreme hücrelerimiz, yüksek düzeylerde bakım ve onarıma ihtiyaç duyarlar.

Hücrelerimizin yaşlandığı şüphesizdir. Eğer gençken vücudunuzdan birkaç basit bağ doku hücresi alarak kültür ortamına koyarsanız, bir müddet rahatça bölünürler ve sonra da dururlar. Bölünmelerin sayısı elli civarında olacaktır. Eğer benzer bir deney kırk yıl sonra yapılırsa, hücreleriniz çok daha az sayıda, 30 civarında bölünür. Azalan bölünme sayısı yaşlanma sürecini yansıtır. Ama vücudumuzda yaşlanmayı göstermeyen bazı hücreler vardır ve uzun zamanlar boyunca bölünmeye devam etmekten mutlu görünürler. Bu, kök hücreler için de geçerlidir. Öte yandan, erken yaşlanmaya neden olan Werner sendromu olan kişilerin hücreleri, kültür ortamında normalden biraz daha az bölünür. Werner sendromuyla sonuçlanan genetik kusura sahip kişiler, ergenlikten sonra hızla yaşlanır; kırklı yaşlara geldiklerinde fazlasıyla yaşlanmış görünürler ve genellikle kırklı yaşların sonunda kanser ya da kalp rahatsızlığından dolayı ölürler. Bu sadece bir tek genle ilgilidir; ama bu gen, DNA eşlenmesi ve onarımı için gereklidir ve bu genin yokluğu, erken yaşlanmanın nedeni olabilir.

Yaşla birlikte hücresel bölünme kapasitesinin azalmasının bir başka açıklaması, son kısım anlamındaki Yunanca bir sözcükten gelen ve kromozomların sonunu koruyan "telomer"lerin, hücreler bölündükçe git gide kısalmasıdır. Bu, telomeri bölünmeden sonra tekrar kendi normal uzunluğuna getiren telomer enziminin yokluğundan kaynaklanır. Bu enzim, normalde sadece yaşlanmanın etkisinden korunması gereken testisler ve yumurtalıklardaki üreme hücrelerinde ve ayrıca

belirli yetişkin kök hücrelerde bulunur. Belki de telomerler her bölünme sonrası biraz daha kısaldığından, hücrenin kaç tane bölünme geçirdiğini sayabilirler. Bu, hücreyi kanserde olduğu gibi denetimsiz hücre bölünmelerine karşı korur ve yaşlanma bu koruma için ödediğimiz bedel olabilir. Erken yaşlanmayla sonuçlanan hastalıklarda, telomer kısalması hızlanır ve bu kısmen de olsa söz konusu koşulun nedeni olabilir.

Werner sendromu gibi birtakım genetik temelli hastalıklarda, hızlı yaşlanma görülür. Protein bozukluğundan kaynaklanan progeria, çok nadir rastlanan hastalıklardan biridir ve bu hastalığa sahip olanlar, on üç yaş gibi genç bir yaşta ölürken bile yaşlı gösterirler. Etkilenmiş protein, DNA ve RNA sentezini gerçekleştiren hücre çekirdeğinin zarıyla ilişkili olan proteindir.

Kromozomlar, ömürleri boyunca bütünlüklerini en zor korunan yapı olabilir. Her kromozomdaki DNA, her gün binlerce kimyasal değişikliğe uğrar. Yaşlanmaya sebep olan en önemli mekanizmalardan birkaçı, DNA'ya hasar verilmesini içerir ve uzun ömürlülük ile DNA onarımı arasında genel bir ilişki vardır. Hücrelerimiz, DNA'yı bir protein grubuyla sarmalayarak bu hasarı önlemeye çalışır ve koruyucu katman ne kadar yoğunsa, DNA da o kadar çok korunur; ama bu, bir genin kopyalanıp bir proteine çevrilmesini daha zor kılabilir.

Hücreler, intihar etme – apoptozis – yoluyla tehlikeli DNA hasarına yanıt verme eğilimindedir ve bu, hasar gören hücrelerin kanserli hale gelmesini önlemenin bir yoludur. Bu, hasarın arka plandaki birikimi daha büyük olan yaşlanmış dokularda çok daha sık gerçekleşir ve hücrelerin bu şekilde kaybedilmesi, yaşlanmayı hızlandırabilir. Uzun yaşayan organizmalar, daha iyi bir DNA onarımına yatırım yaparlar. Bu, hem daha yavaş

yaşlanmayı hem de kanser ihtimalini geciktirmeyi sağlar; zira genomun kararsızlığı bu iki sürece katkıda bulunur. İnsanlar DNA onarımına daha fazla yatırım yaptığı için insanlarda kansere yakalanma riski, farelere göre daha düşüktür. Ancak, uzun yaşayan organizmalar hücresel bakım ve onarıma kısa yaşayan organizmalardan çok daha büyük yatırımlar yaparken, zamanla onarım mekanizmaları zayıflar.

Enerji üretimi için temel olan oksijene bağımlı halde yaşamamıza karşın, aynı zamanda oksijenin yaşlanma ve ölümümüzün temel nedenlerinden biri olması, doğa ve evrim iyi bir ironi anlayışına sahip olduğunu gösterir. DNA ve diğer moleküllerin hasar görmesinin muhtemel bir sebebi, değişikliğe uğramış küçük oksijen molekülleri olan reaktif oksijen türleridir. Hücrelerde yemeklerden elde edilen moleküllerden enerji üretmek için mitokondri tarafından oksijene ihtiyaç duyulur; mitokondri tarafından gerçekleştirilen ATP üretimi, reaktif oksijen molekülleri de üretir; bu güçlü aracılar, DNA da dahil olmak üzere hücredeki birçok hedefe zarar verebilir. Ayrıca, mitokondriye de zarar vererek daha az enerji üretimine neden olabilirler ki bu da yaşlanmanın karakteristik özelliklerindendir.

Protein devri, hasar gören ve lüzumsuz olan proteinleri kaldırarak hücre işlevini korumak için elzemdir. Hasar gören proteinlerin zamanla birikmesi, protein devrinin yaşlanmayla bağlantılı olarak bozulduğunu gösterir. Farklılaşan proteinlerin birikiminin Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi yaşlanmayla bağlantılı çeşitli hastalıklara katkıda bulunduğuna dair kanıtlar mevcuttur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, besin girişini sınırlandırmanın, yani bir diğer deyişle daha az yemenin, çeşitli

hayvanların ömürlerini önemli ölçüde uzatabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Fareler, laboratuvarda iyi koşullar altında tutulurken; sütten kesildikten sonra iyi beslenen komşularından yüzde 50 daha az besin aldıklarında, yaklaşık yüzde 40 daha uzun yaşarlar. Daha çok besin alan gruptaki en yaşlı fare, yaklaşık 1.000 gün yaşar ama sınırlı besin alanlar 1.500 güne ulaşır. Dişi farelerde üreme yetisinin kaybolduğu yaş, 18 aydan 30 aya uzar. Vitaminler ve mineraller, diyete dâhil edilmelidir; buna karşın karbonhidratlar, proteinler ya da yağdan daha az kalori gelmesi hiçbir problem yaratmamaktadır. Bilakis, düşük kalori alımı, yaşlı hayvanlarda çok yaygın olan kanser, yüksek tansiyon ve beyinde bozulma gibi çoğu hastalığı azaltır. Eğer sınırlı beslenme rejimi normal beslenmeye döndürülürse, görünüşe göre yaşlanma süreci de hızlanmaktadır.

Biz insanların da, daha az kalori alarak yaşlanmayı geciktirebileceğimize dair bazı kanıtlar vardır. Bir Japon adası olan Okinawa'da, diğer Japon adalarına kıyasla yüz yaşını aşmış kişiler önemli ölçüde daha çok bulunur. Felçten, kalp hastalığından ve kanserden ölüm oranları, Japonya'nın genelindeki oranın yaklaşık üçte ikisi kadardır ve altmış yaş için ölüm oranı, ulusal ortalamanın yarısıdır. Ortalama yetişkin besin tüketiminin, kültürel sebeplerden dolayı, Japonya'nın genelinden yüzde 20 az olması ve Okinawa'daki okul çağındaki çocukların önerilen miktarın üçte ikisinden daha az yemesi bir tesadüf gibi görünmemektedir.

Solucanlar ve sinekler üzerinde yapılan araştırmalar, yaşlanmanın bu şekilde hızlanışının insülinle de ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bizim genlerimizin yarısına sahip olan ve normalde sadece 25 gün yaşayan yuvarlak solucanda, ömür uzamasının dramatik bir örneği görülür. Eğer solucanlar sınırlı yiyecek olan

bir ortama çok sayıda solucanla bir arada yaşamaya bırakılırsa, larva aşamalarından geçerek yetişkin solucanlar haline gelmek yerine, Dauer larva olarak bilinen alternatif bir larva formuna dönüşürler. Dauer larvalar ne beslenirler ne de ürerler; ama eğer koşullar iyileşirse yetişkin hale gelip üreyebilirler. Dauer larvalar, çok durgun yaşamlarında 60 güne kadar, yani normal solucanlardan iki kat daha uzun yaşayabilirler. Bu, insülin yolu ile bağlantılıdır: solucanda protein gibi bir insülin reseptörü kodlayan gen yok olursa, solucanlar iki kat fazla yaşarlar. Mekanizma net değildir; ama birçok başka proteini de içerir. Bizdeki insüline benzeyen kimyasalların gerçekleştirdiği sinyalleşmenin azalması, sinek Drosophila'nın ömrünü uzatır. Son zamanlarda fareler üzerinde yapılan çalışmalar, vücutta ya da sadece beyinde daha az insülin reseptörü sinyalleşmesinin ömrü yüzde 18 uzattığını ortaya koymuştur. Daha az yemenin etkileri, insülin etkisi aracılığıyla gerçekleşebilir. Açlık, insülin salgısını azaltır; ama insülin salgısını azaltmak için aşırıya kaçmamaya özen gösterilmelidir; çünkü bu, diyabete sebep olabilir.

Dokunaçlara sahip bir tüp şeklindeki ilkel bir canlı olan hidranın da dâhil olduğu, birkaç ilkel çok kültürlü organizma, çok yavaş ya da yok sayılabilecek bir yaşlanma sergiler. Dört yıldan uzun süre gözlemlenen bu canlılar, ne hayatta kalma ne de üreme oranları bakımından yaşla ilişkili bir bozulma göstermemiştir. Bunun sebebi açık değildir; ama bu, hidranın cinsel ilişki olmadan filizler yoluyla üreyebilmesi ve bu filizlerin olgun birer hidra haline gelebilmesi ve ayrıca vücudunun neredeyse her parçasından eksiksiz bir biçimde yenilenebilme kapasitesine sahip olmasıyla ilişkili olabilir. Vücut hücrelerinin çoğu, yenilenmeye katkıda bulunabilir; bazıları yaşlandığında ölebilirler ya da filizlenme sırasında kaybedilebilirler.

Şanslı hidranın aksine, biz insanlar yaşlandığımızda birçok zihinsel problemle de karşılaşabiliriz. Alzheimer hastalığı, bunların en kötüsüdür. Alois Alzheimer, 1906 Kasımında Almanya'da Tubingen'de daha sonra isminin verileceği hastalığın doğasını dünyaya anlattı. Aşamalı ilerleyen hafıza kaybından ve artan akıl karışıklığından şikâyetçi olan bir kadının beynini incelemiş ve ayrıca mikroskobun altında beynin kısımlarına bakmak için yeni bir metot kullanmıştı. Beyinde, anormal döküntüler bulmuştu ve daha sonra elektron mikroskobuyla incelendiğinde bunların filamentler ve plaklar yumağı olduğu anlaşıldı. Amyloid beta adı verilen küçük bir protein plaklara sebep olurken, tau proteini de yumaklara sebep olur. Hastalık, beynimizin özel bölgelerindeki sinirlerin hasar görmesi ve ölmesi nedeniyle oluşur. Ancak, bunun neden olduğu net değildir; ama herhangi bir belirti olmadan yaklaşık yirmi-otuz yıl önce başlayabilen sinir hücresi bozulmalarına neden olan genetik bir unsur vardır. Bu ciddi problem, çoğumuzun çok iyi bildiği gibi, isimler gibi çok sıradan birtakım şeylerin unutulmasıyla başlar. Yaklaşık yarımız, seksen yaşından sonra Alzheimer ya da farklı bunama türlerinin bazı semptomlarını gösteririz.

Hücreler, kansere sebep olmayan ama başka bazı etkileri bulunan yollarla büyüyerek yeni durumlara karşılık verebilirler. Yaşlı erkeklerdeki prostat, bunun çok güzel bir örneğidir: prostat sidik torbasına doğru çıkıntı yapar ve idrara çıkışı arttırır. Bu, epitelyal hücrelerin ve fibroblastların daha çok çoğalmasıyla düz kasların boyutunun artışından kaynaklanır. Yaşlanmayla birlikte bunun neden gerçekleştiği şu anda bilinmiyor ve bu bir tümör de oluşturabilir. Ancak, büyümedeki bütün anormal artışlar kanserli değildir.

Tuhaf ve çözülmeyen bir problem de insanların gerçekten yaşlılıktan dolayı ölüp ölmediğidir. Çok yaşlıyken ölen biri için neredeyse her zaman hücrelerinin anormal davranışlarıyla ilgili iyi bir açıklama vardır.

Çok sık sorulmayan bir soru ise şudur: "Ölüm ne zaman başlar?" Muhtemelen doğumda. Yaklaşık iki bin yıl önce Marcus Aurelius'un yazdığı gibi: "Bir insanın varlığının ne kadar geçici ve değersiz olduğunu düşün; dün embriyonken, bugün mumya ya da küldür."

11. Nasıl Sağ Kalırız

Hücreler bakterilere ve virüslere karşı nasıl korunurlar?

Hasta olduğumuzda, aslında anormal ya da sağlıksız hale gelen, hücrelerimizdir. Vücutlarımız, üremek için iyi bir yer arayan bakteriler ve virüsler gibi istilacılara karşı ve hücrelerimizde kesikler ve yanıklardan kaynaklanan fiziksel hasarlara karşı savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Özel hücreler, etkilenmiş bölgeye hareket ederler ve hasarı tamir etmeye çalışırlar. Yabancı cisimleri, vücutta normalde bulunanlardan farklı olarak tanıyabilen bağışıklık sistemi hücreleri, bu problemlerle ilgilenmekte anahtar rol oynar.

Bakteriler ve virüsler, vücudumuzun kendini korumak zorunda olduğu ana biyolojik düşmanlardır. Bulaşıcı hastalıkların bütün insan ölümlerinin yaklaşık üçte birine sebep olduğu tahmin ediliyor; AIDS virüsü ise tek başına dünya çapında yaklaşık 20 milyon ölüme yol açmıştır. Bu bulaşıcı bakteriler ve virüsler, genellikle bulaştıkları hücrenin içindeki çevreden faydalanırlar ve bu işi zarar verdikleri hücreler kadar akıllıca

yaparlar. Üremeleri için gerekli bütün besinleri ve unsurları sunan sıcak hücrelerimizi severler; böylece birçoğu, hücrelerimizin onları ortadan kaldırma girişiminden kaçınmak için mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bazı bakteriler sadece hücrelerimizin içinde büyüyebilirken, bazıları da hücrelerimizin içine girmeden de bunu yapabilirler. Ayrıca, yeni yerlere yayılmalarına yardım eden yerel hasarlara yol açarlar.

Bakteriler, DNA'larını tutmak için bir çekirdek ya da enerji üretmek için mitokondri gibi hiçbir iç yapı içermediklerinden, en basit yaşam formlarıdır. Tipik olarak küresel ya da çubuk biçimindedirler ve genellikle orta sertlikte hücre duvarları vardır. 20 dakika içinde çoğalabilirler; böylece bir bakteri on bir saat içinde beş milyar yeni hücre üretebilir. Vücudumuzda normal vücut hücrelerimizin on katı bakteriyel hücre vardır; bu o kadar şaşırtıcı bir durumdur ki bir kez daha okumanız gerekebilir. Bu müthiş sayılarına rağmen, bakteriyel hücreler o kadar küçüklerdir ki, bize hiçbir şekilde görünmezler. Her konuştuğumuzda havaya binlerce bakteri salarız.

Bu istilayı kabullenmemizin ve bakteriyel hücrelerin bizi evleri yapmalarına izin vermemizin ana sebebi, gerçekten kötü birçok böceğin girişini engellemeleridir; zira hücrelerimizin arasındaki cazip nişleri çoktan işgal etmiş olurlar. Bağırsağımızda, sindirim için temeldirler. Bizim onları kötü istilacılardan nasıl ayırdığımız, bağışıklık sistemimiz için önemli bir sorudur. Rahimdeki bebeklerde, hiç bakteri yoktur; ama doğduklarından kısa bir süre sonra bağırsakları, bu dünyadaki en yoğun bakteri nüfusuna sahip yerlerden biri haline gelir. Örneğin burun, anüs, ağız ve herhangi bir hasar görmüş bölgeden giriş mümkündür. Ayrıca, deri gibi girişleri engelleyen şeylerin üzerinde çok sayıda bakteri bulunur. İç yüzeylerin, on-

ları dışarıda tutmak için özel mekanizmaları vardır. Solunum yolumuzu kaplayan hücreler, daha önce belirtildiği gibi, siller tarafından süpürülen mukus tabakasına sahiptirler.

Bağırsaklarımızdaki bu bakteriyel istilacılarla ilgili iyi özellik mevcutken, mesela yediklerimizi sindirmemiz için vazgeçilmez olmalarına rağmen, aynı zamanda iltihabi bağırsak hastalığı ve kolon kanseri gibi birçok hastalıktan da bu bakteriler sorumludur. Mide ülserleri, belirli bir bakteriden kaynaklanır ve bu, kabul edilmiş görüşe ters düşen bir bulgudur. Bunu keşfeden cesur doktor, mide ülserine neden olan saf bir bakteri kültürü içip ülsere yakalanarak bu durumu kanıtlamıştır. Sadece bazı bakteriler zarar verir; bu genelde toksinler gibi hastalığa neden olan ve yayılıp sayıca çoğalmalarına izin veren maddeler salgılamalarından kaynaklanır. Kolera, hastalığın şiddetli ishal özelliğinden sorumlu olan bu tür bir toksinden kaynaklanır. Bakteriler, ince bağırsağı koloni haline getirirler ve bağırsaktan sıvı kaybına neden olan toksinler üretirler; bunun sonuçları da ciddi olabilir. Bağırsaktaki aside karşı hassas olduklarından, hastalığın ortaya çıkması için çok büyük miktarda bakterinin yutulması gerekir.

Bağışıklık savunma sistemine ve istilacılarla nasıl başa çıktığına bakmadan önce, yara iyileşmesini de kapsayan daha basit savunma sistemlerine bakacağız. Bu, doğal bağışıklık sistemimiz olarak bilinen kavramın bir parçası olan iltihaplanmayı gündeme getirir. Antikorları üreten adaptif bağışıklık sistemini daha sonra inceleyeceğiz.

Hücreler, yaraların çok büyük olmaması şartıyla, derideki kesik gibi yaraları iyileştirme konusunda iyilerdir. Hasar görmüş kan damarları, platelet (trombosit) etkinliği sayesinde pıhtılaşan

kan salgılar; pıhtı yuvarlar bir araya toplanarak kolajen protein liflerine bağlanırlar ve bir pıhtı yuvar plakası oluştururlar; bu da daha sonra bir kabuğun oluşmasını sağlar. Pıhtı yuvarlar, yaraların kanamasını durdurmaya yardım eden çeşitli etmenleri serbest bırakırlar. Nötrofiller, yani kan damarlarındaki beyaz hücreler, hasar görmüş alana doğru göç ederler ve epidermal deri hücreleri çoğalarak kabuğun altında büyürler. Makrofajlar içeri girerler, böylece içerikleri komşu hücrelere zarar verebilecek ve iyileşmeyi engelleyebilecek olan ölü hücreleri yiyip bitirirler; fagositoz olarak adlandırılan bu süreç, dış sinyalleri yanıtlamayı ve zarın yeniden şekillenmesini içerir. Bu hücreler, uzantılarını çıkararak fagositoz sürecine konu olan objeyi sarar ve sonra da onu tamamen içine çeker.

Beş gün sonra, yara bölgesine girmiş olan hücreler, kolajen yığınlarını döşemiş olur ve artık bir kabuk oluşur. Deri hücreleri, ilk aşamadan itibaren yarayı aşıp karşı taraftaki arkadaşlarıyla buluşmak için harekete geçer. Ancak, deri kaybı çapı itibariyle, 5 santimetreden büyükse ve oldukça derinse, tamamen iyileşemez ve deri nakli gerekir. Deri, vücudumuzun diğer kısımlarından alınabilir ve artık özel kaplarda deri hücreleri yetiştirme ve sonra da bunları yaranın üzerine nakletme teknikleri vardır.

Bir diğer onarım süreci de kemikler kırıldığında meydana gelir. İyileşme süreci, esasen kemiği kaplayan bağ doku zarı tarafından belirlenir. Bu, gelişerek kıkırdağı oluşturan hücrelerin birçoğunu temin eder ve kemiğin iyileşmesi için temeldir. Kemik iliği (mevcut olduğunda), küçük kan damarları ve fibroblastlar, öncü hücrelerin ikincil kaynaklarıdır. Kemiğin kırılmasının hemen ardından, kan damarları kan pıhtısıyla gelecekteki herhangi bir kanamayı durdurmak için daralır, sonra

da kan pıhtısı içindeki bütün hücreler bozulur ve ölür. Sonraki günlerde, hücreler, kökenleri kan hücreleriyle birlikte kemik iliğine uzanan osteoblastlar olarak adlandırılan özel hücreler tarafından kemikle değiştirilen bazı kıkırdakları şekillendirirler.

İltihaplanma, doğal bağışıklık sisteminin ilk tepkilerindendir ve vücut, bu mekanizmayı kullanarak bakteri ya da virüslerin vücuda girmesi gibi neredeyse her travmaya karşı şaşırtıcı bir savunma reaksiyonu sağlar. Bu, birçok bulaşıcı hastalıktan, fiziksel hasardan ya da aşırı ateşin yol açtığı problemlerden kaynaklanabilir. Yaranın iyileşmesinin birkaç boyutu, iltihaplanmada etkilidir; damar sistemi ve beyaz hücreler de bununla yakından bağlantılıdır. Pek çok yaralanma, ilk kez milattan sonra 300 civarında Mısır'da açıklandığı gibi, iltihaba neden olur ve şu hastalıklar için de aynısı geçerlidir: astım, gut, multipl skleroz, ateroskleroz ve muhtemelen Alzheimer hastalığı. Bu, yerel hücrelerin bağışıklık sisteminde yer alanlar da dahil olmak üzere diğer hücrelerden yardım istemesine neden olur.

Kötü bakteri ve virüsler tarafından istila edildiğimizde, iltihap saldırganları içine alıp sonunda onları yok eder; ancak iltihap tüberkülozda olduğu gibi, çoğu zaman yerel dokuya zarar verebilir. Yaraların veya bakteri ya da virüslerin istilasının dokularımıza verdiği zarar, iltihap üretmek için üç tip mesaj gönderir. Yerel acıya verilen ilk karşılık, yerel sinir hücrelerinin sinyal molekülleri salgılamasıdır; bunun ardından hasarlı hücreler yardım talep eden proteinleri serbest bırakır ve eğer bakteriler hissedilirse, daha çok yardım talebinde bulunulur. İltihapla ilişkili kızarıklık, küçük dolaşımdaki değişikliğin sonucunda ortaya çıkar; sıvı ve hücrelerin birikmesi, bir şişmeye neden olabilir. Kızarıklık da kanın akışının artmasına bağlıdır.

Burnunuzda lokal iltihaplanmaya neden olan bir viral enfeksiyondan kaynaklanan bir soğuk algınlığımız varken, sıvı kaybı kolayca fark edilir.

Doğal bağışıklık sistemimiz etkinleştiğinde yardım çağrısında bulunan hücreler arasında, mast hücreleri de vardır ve bunlar da iltihaba katkıda bulunurlar. Mast hücreleri, kan akışını arttıran maddeleri serbest bırakırlar; böylece kızarıklığa neden olurlar. Mast hücreleri, deri boyunca dağılırlar ve temel sinyalleşme molekülleri salgılayarak enfeksiyona erken bir yanıt verirler. Mast hücreleri, kimyasal fabrikalar olarak adlandırılır: kan damarlarından sızıntıya yol açabilecek ve bağışıklık hücrelerini etkinleştirecek yaklaşık 10.000 farklı molekül üretirler. İçeriklerinin birikmesi, derimizi kaşındırır ve burnumuzu aktırır, hatta boğucu astım ataklarını tetikler. Ancak, çok kısa süre önce farkına varıldığı gibi, enfeksiyonun olduğu yere lenfositleri çağırdıklarından ve bağışıklık sisteminin etkinleşmesine yardım ettiklerinden, enfeksiyonlarla savaşta önemli bir rol oynarlar. Kötü tarafı ise, romatizmalı eklem iltihabının başlamasına katkıda bulunabilirler ve multipl skleroza neden olan sinirlerin yalıtım hücrelerinin (Schwann hücreleri) yıkımında da rol oynarlar. Kanserde, kan damarlarının tümöre çekilmesine yardım edebilirler. Doğal bağışıklık sisteminin bütün bu yerel faaliyeti, yerel normal hücrelere zarar verebilir; yani bakteriler artık bir problem olmaktan çıktığında, doku hasarını durdurmak ve iyileşmeyi desteklemek için bir mekanizma gereklidir.

Apandisit, akut iltihaplanmaya bir örnektir. Ağrı ve genellikle de mide bulantısı ve ateş gözlemlenir. Bu durumu neyin başlattığı net değildir; ama genellikle bazı engeller, kan teminini etkileyen ve apandisin duvarına hasar veren bir baskı oluş-

turur ve daha sonra da bakterilerin istilası başlar. İltihaplanma sonuçtur.

İltihaplanmaya neden olan bir erken tepki, yaralanma bölgesindeki artan kan akışı ve kırmızı hücrelerin birikmesiyle birlikte ince damarlardan sıvı kaybıdır. Damar duvarlarındaki değişikler, kandaki lökositlerin damardan dışarıya çıkmasını sağlar; iltihaplı bölgeye ulaşan lökositler, bulaşıcı etkenleri yok etmeye başlar ve ölü hücrelerin parçalarını yer. Lökositler, bağışıklık sisteminin beyaz kan hücreleridir; işlevleri istilacıları yiyip bitirmek ve her türlü enkazı temizlemek olan makrofajlar gibi hücreleri içerirler. Lökositler, yayılan etkenlerin artan yoğunluğunu gösteren kimyasal sinyali takip ederek hasar bölgesine göç ederler. Bu yayılan etkenler, genellikle istilacı bakterilerin bir ürünüdür. Hasar bölgesine yaklaştıklarında, yutup öldürecekleri bakterilere ulaşmak için hücre tabakalarının içinden geçebilirler. Bu tür yabancı cisimleri tanımak için bir mekanizmaları vardır, ayrıca bulaşıcı etkenlere saldırabilecek enzimler salgılarlar. Ancak, yakın çevrede bulunan normal, sağlıklı dokulara da zarar verebilirler. Bazı arkadaşlarınıza zarar vermeden istilacıları öldürmeniz kolay değildir ve tüberküloz bunu gösterir.

Tüberküloz (TB), Robert Koch'un 1878'de keşfettiği gibi bir bakteriden kaynaklanır. Dünyadaki nüfusun üçte birinden fazlası, TB bakterisine maruz kalmıştır ve yeni enfeksiyonların dünya çapında saniyede bir oranında gerçekleştiği iddia edilmektedir. Ancak, bakterilerin bu ciddi etkileri, zararlı bir toksin üretmelerinden kaynaklanmaz; hastalığa neden olan, vücudumuzun verdiği tepkidir. Bakteriler havadan akciğerimize girdiğinde, çoğaldıkları yerde genellikle çapı yaklaşık 1 santimetre olan yerel bir lezyona sebep olur. Makrofajlar, do-

ğal olarak bu yerel işgale tepki verip bakterileri yerler. Daha sonra üzerinde duracağımız T lenfositleri (T hücreleri) gelirler ve hücrelerin içlerindeki bakterileri öldürmesine sebep olan makrofajlara bağlanırlar. Bütün bunlar, birçok normal akciğer hücresinin öldüğü yerel bir iltihaba neden olur. Bakteriler vücudun diğer kesimlerine de sıçrayabilirler. Diğer bir zararlı hastalık, akciğerlerde hem bakteriyel hem de viral enfeksiyona neden olabilen zatürredir. Bakteriler ya da virüsler akciğeri istila ederler ve akciğerdeki hava boşluklarını sıvıyla doldurarak, oksijen alımını engelleyen yerel iltihaplanmaya neden olurlar. Bu solunum enfeksiyonları, damlacıklarla yayılırlar ve dünya çapında birçok çocuğun ölümüne yol açarlar.

Bakterilerin sebep olduğu birçok hastalık vardır; bunlardan bazıları çok ciddidir. Kara ölüm olarak da bilinen veba, tarihte diğer çoğu hastalıktan çok daha fazla ölüme sebep olmuştur. Vebaya neden olan bakteri, neredeyse her zaman bit ısırığıyla deriye geçer, sonra da lenf bezlerine göç eder. Bitler farelerin üzerinde yaşar, bu yüzden insanlar, sadece yeni ölmüş farelerle temasta olduklarında vebaya yakalanır. Enfeksiyon nadiren insandan insana geçer. Kuşkusuz veba artık öylesine nadirdir ki, neredeyse bütün modern vakalar, hayvan rezervuarından istisnai bir biçimde bakterilerin yayılmasından kaynaklanır; ama bubonik veba, tarihteki en büyük bulaşıcı hastalıklardan biri olmuştur. Çok hızlı hareket eder ve insanların hiçbir olağan belirti olmaksızın aniden ölmesine yol açar. Difteriye neden olan bakteri, protein sentezini engelleyen bir toksin salgılar; bunun sonucunda merkezi ve çevresel sinir sistemlerindeki sinir hücrelerinin miyelin kılıfları aşama aşama bozulur; nihayetinde motor kontrolün bozulmasına ve his kaybına neden olur. Bakteriler, havadaki damlacıklarla yayılırlar ve kurumaya karşı

dirençlidirler. Tetanos bakterileri, genelde toprakta bulunan hareketli baston şekilli organizmalardır. Eğer derin bir yaraya bulaşırlarsa, kasların kasılmasına ve spazm geçirmesine neden olan bir toksin salgılarlar. Toksin, engelleyici sinirlerin sinapslarına bağlanır, böylece engellemeden kurtulan motor sinirler kasların anormal kasılmasını başlatır. Lepra bakterisi, birçok organı etkileyebilir: deri, gözler, kemikler ve testisler. Frengi, cinsel yolla bulaşır ve küçük bir ağrıyla başlar, sonra yayılarak birçok organa zarar verebilir. Bakterilerin çok yaygın görülen bir etkisi olan diş çürümesi, şekerle bir araya geldiğinde zarar verebilen asit üreten belirli bakteri tiplerinden kaynaklanır. Asiditenin artması dişleri etkiler, çünkü dişin özel mineral içeriğini azaltır.

Birçok bakteriyi yok edebilen penisilin, 1928'de Alexander Fleming tarafından keşfedilmiştir. Fleming, Londra'daki St. Mary's Hastanesi'ndeki laboratuvarında, bakteriyel kültür ortamındaki bulaşıcı mavi-yeşil küfün etrafında bakteriyel büyümeyi engelleyen bir hale fark etti. Küfün bakteriyel büyümeyi engelleyen ve bakteriyi öldüren bir madde salgıladığı sonucuna vardı. Saf bir küf kültürü yetiştirdiğinde, bunun Penicillium mantarı olduğunu keşfetti. Fleming, küf kültürünün filtrelenmesini tarif etmek için "penisilin" terimini uydurdu. O erken aşamalarda bile, penisilinin sadece belirli bakterilere karşı çok etkili ve diğer mantarlara karşı etkisiz olduğu görüldü. Flemming, penilisinin kullanışlı bir dezenfektan olabileceğine dair ilk iyimserliğini ifade etmişti; fakat daha ileriki deneylerden sonra penilisinin zararlı bakterileri öldürecek kadar uzun süre insan vücudunda dayanamadığına ikna oldu. Ancak, 1939'da Avustralyalı bilim insanı Howard Florey ve Oxford Üniversitesi'ndeki bir araştırma ekibi, penisilinin bir hayvana enjekte

edildiğinde bakterileri öldürmek konusunda çok etkili olduğunu gösteren dikkate değer bir gelişme kaydettiler. İnsanları tedavi etme teşebbüsleri, penisilinin yetersiz miktarından dolayı başarısız oldu; ama farelerde bunun zararsızlığı ve yararlılığı ispatlandı. 1942'de, penisilin kullanarak bir hastalığı başarıyla tedavi eden, dünyadaki ilk ekip oldular. Penisilin 1944'te büyük miktarlarda üretildi. İkinci Dünya Savaşı sırasında, penisilin müttefik kuvvetlerde enfeksiyon kapmış yaraların neden olduğu ölüm ve sakatlıkların sayısını önemli ölçüde azalttı; tahminen hayatların yüzde 12 ila 15'inin kurtulmasını sağladı. Penisilin, bakteriyel hücre duvarındaki belirli proteinlerle etkileşim kurarak, böylece bakteriyel hücre duvarının hücrenin ölümüne neden olmasını engelleyerek çalışır. Ancak, virüsler üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Virüsler, güçlü bulaşıcı etkenlerdir. Virüsler, hücrelerde bulunan anahtar moleküllerin bazılarını içerirler; ama kendi kendilerine üreme kabiliyetleri yoktur; canlı değillerdir. Sadece hücrelerin içine girip onların mekanizmasını kullanarak üreyebilirler. Kimyasal zombiler olarak adlandırılırlar; ama hücrelerimizi istila ederlerse ciddi bozukluklara neden olabilirler. Çok küçüktürler ve çok ince filtrelerden geçebilirler. Protein mantosuyla çevrilmiş, sayıları üçle birkaç yüz arasında değişen nispeten az gen içerirler. DNA ya da RNA olabilecek olan genlerin nükleik asidine ek olarak üç sınıf protein içerirler: eşlenmeleri için gerekli proteinler, yapıları için gerekli proteinler ve bulaştıkları hücreleri etkileyerek genellikle onlara zarar veren proteinler.

Virüsler hücrelere bulaştıklarında, hücreler umutsuzca kendilerini eşlenmeden uzak tutmayı denerler. Viral eşlenme

alışılmadık bir molekülden, çift sarmallı RNA'dan faydalanır. Hücrelerin bunu ortadan kaldırma girişiminde bulunmasının bir yolu, RNA'yı bozan bir genin etkinliğini başlatan, böylelikle de viral eşlenmeyi önleyen protein interferon üretimidir. Ancak, viral RNA yok edilirken, hücrenin kendi RNA'sının da yok edilme tehlikesi vardır ve bazı durumlarda hücre, virüsün eşlenmesini engellemek için kendini yok eder. İnterferon, virüs bulaşan hücreleri öldüren, adaptif bağışıklık sisteminin belirli katil hücrelerinin etkinliğini de geliştirir. Ancak, birçok virüs bu savunmayı aşabilir.

Bir viral enfeksiyonun birinci adımı, virüsün hücre yüzeyine bağlanmasıdır. Bazı virüslerin hücreye girişi, hücre zarına kaynaşıp daha sonra içeriye girme yoluyla olur; AIDS virüsü bu şekilde hücreye girer. Diğer yollarla giriş, çok daha karmaşıktır; virüs hücre zarında bir gözenek oluşturur, böylece genetik malzeme hücre içine girebilir. Hücreye girdiklerinde, virüsler genlerini okutmak ve proteinlerini sentezlemek için hücrenin mekanizmasını kullanırlar. Birçok virüs ev sahibi hücreninkiler yerine, viral proteinin sentezinin tercih edilmesiyle sonuçlanan proteinlere sahiptir. Virüsün proteini ve nükleik asidi, birçok virüs oluşturmak için hücrede tekrar kurulur.

Etki altındaki hücrede virüsün yeniden üretimi, hücrenin zorla açılmasına ve yakındaki hücrelere bulaşmak için daha birçok virüsün ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu, soğuk algınlığı vakalarında gerçekleşir (yüzlerce soğuk algınlığı virüsü vardır): virüsler, lokal bir iltihaplanmaya neden olur. Bunun sonucunda, kan damarlarının genleşmesi ve sızıntısı ve tıkalı burunlarla birlikte mukus bezi salgılaması soğuk algınlığının tipik özellikleridir. İltihaplı aracılar, hapşırık ve öksürük reflekslerini de etkinleştirir ve acı sinirlerini uyarırlar. Soğuk

algınlığı virüsleri, burnumuzu ve soluk borumuzu etkileyen hücrelere bulaşır ve ateş, baş ağrısı, yorgunluk gibi gribin yaygın belirtileri, etkilenen hücrelerden üretilen çok miktardaki iltihaplı maddeden kaynaklanır; bunlar, söz konusu belirtilere neden olmalarına karşın, dokulara herhangi bir zarara vermez.

Yaygın soğuk algınlığına neden olan virüsün aksine, grip virüsü doku hasarına neden olabilir, bu yüzden belirtiler, bütünüyle iltihaplanma reaksiyonundan kaynaklanmaz. Daha ciddi durumlarda grip, özellikle küçük çocuklarda ve yaşlılarda ölümcül olabilen zatürreye neden olabilir. 1900'den önce insanlarda grip, hafif bir hastalıktı; ama tavuklar ile ördekleri etkileyen farklı bir tür, insanlarla birlikte domuzları da etkiledi ve böylece çok kuvvetli yeni bir tür gelişti. Bu tür, 1918'de dünya çapında 40 milyon kişiyi öldüren grip salgınına neden oldu; yani Birinci Dünya Savaşı'ndan daha fazla kişiyi öldürdü. Bu grip virüsünün öldürücülüğü, bağışıklık sisteminin aşırı tepki vermesinden kaynaklanıyordu: bağışıklık hücrelerini enfeksiyon bölgesine çağıran sinyaller öylesine güçlüydü ki bağışıklık hücreleri o bölgeyi kaplıyor ve hava yolunu engelleyerek dokulara hasar veriyordu.

Bazı virüsler, DNA yerine RNA'da kodlanmış genlere sahiptirler. Hücreye girdiklerinde, RNA'ları DNA'ya çevrilir ve bu DNA, yeni virüsler üretmek amacıyla proteinleri kodlamak için kullanılır. AIDS virüsünün de genleri RNA'da kodlanmıştır ve üretilen DNA, kromozomda ev sahibinin DNA'sında saklanabilir; bu anti viral ilaçlarla tedaviyi daha zor hale getirir. Kızamık, öncelikle solunum sistemi yoluyla yayılan, çok bulaşıcı hava kökenli RNA virüsünden kaynaklanır. Virüs, havadaki virüs parçacıkları içeren damlacıklar aracılığıyla insandan insana geçebilir; mesela, öksüren bir hasta buna neden olabilir.

Virüs aktarıldıktan sonra yeni ev sahibinin deri hücrelerine bulaşır ve idrar yolunda, lenfatik sistemde, kan damarlarında ve merkezi sinir sisteminde çoğalabilir. Kuduz, bir başka RNA virüsünden kaynaklanır; kas hücrelerinde ya da sinir uçlarında çoğalabilir ve sinirlerden merkezi sinir sistemine doğru seyahat ederek, grip benzeri belirtilere neden olur ve kısmi felç, bunama ve ölümle sonuçlanabilir.

Anti viral ilaçlar, hücreye girmek için virüsün kendini bağlamak zorunda olduğu hücre zarındaki reseptöre bağlanarak ya da viral mantonun hücre zarına bağlanacak olan kısmına bağlanarak etkili olur; böylece virüs, hücre zarına bağlanamaz ve hücreye giremez. Ancak ne yazık ki, virüsler ve bakteriler ilaçlara karşı dayanıklılık geliştirebilir. Bakteriler, genlerin lateral transferi yoluyla genetik bilgileri değiş tokuş edebilirler ve böylece anti bakteriyel ilaçlara karşı dayanıklılığı diğer bakterilere devredebilirler. Bunu, diğer bakterilerle bir köprü oluşturup DNA'yı bu köprüden devrederek yaparlar; bu, çok ilkel bir cinsellik gibidir. Antibiyotiklerin yanlış kullanımı, bulaşıcı bakterilerin direnç geliştirmesine neden olabilir; hepsini öldürmek için yeterince uzun süreliğine kullanılmazlarsa, mutasyona uğrayarak ilaca karşı biraz daha dirençli hale gelenler yaşamak üzere seçilir ve daha fazla direnç gelişir. Kendinizi daha iyi hissetmeye başlamanıza rağmen, antibiyotikleri sonuna kadar almaya devam etmeniz işte bu nedenle önemlidir: bu, bütün istilacıları öldürmek için şarttır.

Ne bakteri ne de virüs olan bulaşıcı organizmalar da vardır. Tropikal ve astropikal bölgelerde yaygın görülen bulaşıcı bir hastalık olan sıtma, her yıl 300 ila 500 milyon arasında kişiye bulaşır ve yılda bir ila üç milyon arası ölüme yol açar, en çok

da Sahra-altı Afrika'daki küçük çocuklarda görülür. Hastalık, sivrisineklerin bağırsağında yaşayan tek hücreli bir parazitin sivrisinek ısırması sonucunda kana enjekte edilmesinden kaynaklanır. Parazitler, kırmızı kan hücrelerinin içinde çoğalırlar; onları yok ederek anemi de dahil olmak üzere ateş, üşüme, yorgunluk, grip benzeri hastalıklar gibi diğer genel semptomlara ve ciddi vakalarda koma ve ölüme sebep olurlar.

Kırmızı hücrelerimizdeki hemoglobin genindeki bir mutasyon, sıtmaya karşı bir koruma sağlayabilir. Bu mutasyon geçirmiş gen, sıtmanın yaygın olduğu nüfuslarda alışılmadık bir biçimde yüksek gen frekansına sahiptir; bu, orak hücre özelliği olarak bilinen mutasyon geçirmiş genin sadece tek bir kopyasına sahip kişilerin, düşük seviyede anemiye, aynı zamanda da çok daha düşük sıtma enfeksiyonu riskine sahip olmasındandır. Bu mutasyon, bu tür etkilenmiş bölgelerde evrimsel avantajını göstererek, sıtmanın yaygın görüldüğü bölgelerde en az dört kez bağımsız olarak ortaya çıkmıştır. Ancak, hem anneden hem de babadan etkilenmiş gen alan kişiler anormal hemoglobin nedeniyle, orak hücre anemisi hastalığına yakalanırlar ve nadiren ergenlikten daha uzun yaşayabilirler. Düşük sıtma enfeksiyonuyla ilişkili insan genomunda bulunan diğer mutasyon grubu, talasemi olarak bilinen kan hastalıklarına neden olanlardır.

Bir diğer zararlı insan paraziti, Afrika'daki çeçe sineğinde yaşar ve sinek ısırdığında insana geçer. Trypanosoma adı verilen bu parazit, uyku hastalığı ya da trypanosomiasis olarak bilinen hastalığa neden olur.

1980'lerde İngiltere'de çok sayıda insan, eskiden çok nadiren görülen ve ineklerdeki BSE ya da "deli dana hastalığı" olarak adlandırılan hastalığa benzeyen bir dejeneratif beyin

hastalığına yakalanıp ölmeye başladı. En azından bu vakalardan bazılarının BSE bulaşmış et yemenin sonucunda ortaya çıktığından şüphelenildi. Bu vakalara neden olan etmenler, oldukça dikkate değerdir; hiçbir nükleik asit barındırmadığından, sadece protein barındırdığından bu normal tipte bir virüs değildir. Bu tipteki etmenler, prionlar olarak adlandırılır ve sadece korkunç nörodejeneratif hastalıklara sebep olmazlar, aynı zamanda da kan kök hücrelerinin uzun dönemli üretimine de bulaşırlar. Prion protein, birçok hücremizde normal zararsız bir protein olarak ifade edilir ve proteinin normal moleküllerini, zarara neden olan anormal yapılanmış forma dönüştürebilen bir yapıya anormal bir biçimde katlanırsa, bulaşıcı olup çoğaldıklarına inanılır.

Evrim aptal değildir ve hücrelerimiz, doğal bağışıklık tepkisinden sonra etkili olan harika bir savunma sistemine sahiptir: adaptif bağışıklık sistemi. İşi, bakteriler ve virüsler gibi istilacı organizmaların yanı sıra onların ürettikleri zararlı toksinleri yok etmektir. Sistem, antijen olarak bilinen proteinler ve karmaşık şekerler gibi yabancı proteinlere bağlanabilen özel proteinler, antikorlar üretir. Antikorların antijenlere bağlanması, onların ve bağlandıkları hücrelerin yok edilmesinin ilk aşamasıdır.

Antikorlar üreten adaptif bağışıklık sistemimiz, doğal bağışıklık sistemine göre daha geç harekete geçer; ama bizi çevreleyen bütün enfeksiyonlara karşı ana savunmamızdır. Bizi akut enfeksiyondan ölmekten kurtarabilir ve en önemlisi de, genellikle bu etkenin gelecekte neden olabileceği enfeksiyonlara karşı bizi koruyan bağışıklığı kurar. Doğal bağışıklık sistemi tek başına özel bir bağışıklık sağlamaz; ama teröristlerin sız-

masını engellemekte uzmanlaşan polis ve ordu birimleri gibi, evrim de bize birbirleriyle işbirliği yapan karmaşık bir hücre ekibi sunar.

Adaptif bağışıklık sisteminin hücreleri muazzam çeşitlilikteki yabancı hücre ve moleküllere saldırdığından, vücudumuzdaki normal olanlara saldırmamak için özel bir özen göstermelidir. Yabancı olanla olmayanı her zaman ayırt etmelidir; ama bazen bunu yapmazlar ve antikorların vücut organlarına saldırması sonucu otoimmün hastalıklara neden olurlar. Eklem iltihabında eklemler ve multipl skleroz sinir yalıtımları gibi, vücudun çeşitli kısımlarına bağışıklık sistemi tarafından saldırılması sonucunda çeşitli hastalıklar ortaya çıkar. Ancak, hücrelerin kendilerinden olanla kendilerinden olmayanları ayırabilme yeteneği akıllara durgunluk vericidir, bu da bize hücrelerin çok zeki olduklarını gösterir. Sistem, aynı zamanda besin gibi yardımcılara ve bağırsaklarımızdakiler gibi faydalı bakterilere de saldırmamalıdır.

Beyaz kan hücrelerinin belirli bir sınıfı, lenfositler, adaptif bağışıklıktan sorumludurlar. Vücudumuzda, beynimizdeki sinir hücreleri sayısı kadar çok lenfosit vardır, yani milyarlarca. Vücudumuzdaki yeni konforlu ve bereketli evlerini arayan istilacılar, doğal bağışıklık sistemini etkinleştirdiği zaman, lenfositlerin işi başlar. Adaptif bağışıklık sistemindeki lenfositler, belirli bulaşıcı etkenlerin kendilerine has özelliklerini tanıyabilir ve istilacılara yoğunlaşmış bir saldırı gerçekleştirebilir. Lenfositlerin iki ana tipi vardır. B lenfositleri ya da B hücreleri, bakteriler ve virüsler gibi yabancı antijenleri tanıyıp onlara bağlanabilen ve vücudun diğer hücreleri tarafından yok edilmeleri için onları etiketleyebilen proteinleri, antikorları üretirler. T lenfositleri ya da T hücreleri, etkilenen hücreleri

öldürerek ya da kendilerini enfeksiyondan kurtarmaları için harekete geçirerek vücudu savunur. Ayrıca B hücrelerine antikor yapmak konusunda "yardım" ederler.

Lenfositlerin iki sınıfı, kökenlerini kan yapıcı sistemlerden alır; ama farklı organlardan gelirler. Olgunlaşmamış B ve T hücrelerinin ikisi de kemik iliğinden başlarken, T hücreleri gelişimlerine devam etmek için timüse giderek, yabancı olmayan hedeflere saldırmamayı öğrenir ve bunu yapanlar da ortadan kaldırılır. Elektron mikroskobuyla bile, sadece onlara bakarak hangisinin B ya da T hücresi olduğunu söylemek mümkün değildir. İkisi de, sadece antijenle temasa geçtiklerinde etkinleştirilirler; ama B hücreleri antikor salgılarken, T hücreleri salgılamaz. T hücreleri antijenleri tanımak için bununla ilişkili ama farklı tipte bir protein kullanır. Bakteriyel toksine bağlanan antikorlar, onu etkin olmaktan çıkarır ve bir bakteri ya da virüs parçasına bağlanan antikorlar, onu makrofajlar tarafından yok edilmek üzere işaretler. T hücreleri, etkilenen hücreleri öldürür ve ayrıca B hücreleri ve makrofajları da etkinleştirebilir. Yabancı antijenler, bağlandıkları T hücrelerinin çabuk çoğalmasını sağlar; böylece belirli bakterilerin ya da virüslerin gerçekleştirdiği istilaların immünolojik hafızası oluşur; bu, aşılamanın temelidir.

Her B hücresi, sadece tek tip antikor üretir. Bu antikor molekülü, ilgili antijenin tanıması için hücrenin alıcısı olarak görev yaptığı hücre zarına yerleştirilir; sonra B hücresi bu alıcıya bağlanan antijen tarafından etkinleştirildiğinde, hücre tarafından büyük miktarlarda antikor üretilip serbest bırakılır. En basit antikorlar Y şeklindeki moleküllerdir ve antijen Y'nin iki kolunun ucuna bağlanabilir. Ancak, antikorlar fazladan bağlanma yerleri olan oldukça karmaşık proteinlerdir. Temel yapı,

ikisi ağır ve daha az amino aside sahip olduklarından ikisi hafif olmak üzere dört kısa protein benzeri zincirden oluşur. Bu zincirlerin uçları, antijen bağlanma yerlerini şekillendirmek için bir araya gelir. Bağlanma yerine özelliğini ve çeşitliliğini veren, bu bölgelerdeki aminoasit dizisinin çeşitliliğidir.

Bağışıklık sisteminin trilyonlarca farklı antikor üretebileceği tahmin edilmektedir. Sayıları sahip olduğumuz gen sayısından (sadece yaklaşık 30.000 tane) çok fazla olduğundan, her bir tip ayrı bir gen tarafından belirlenemez. Bunun yerine, hücreler değişik antikor proteinleri yapmak için kısmen az sayıdaki gen segmentinin farklı kombinasyonlarda bir araya getirilmesine dayanan çok zekice bir mekanizma geliştirmiştir. Örneğin, antikor molekülünün hafif zinciri olarak adlandırılan kısmı, kromozomlarımızdan birinin belirli bir bölgesi tarafından belirlenebilir. Bu bölge dahilinde, birbirinden farklı olan V gen segmentleri ve J gen segmentlerinin çoklu kopyalardan oluşan gruplar bulunur. Bir antikor üretilebilmesi için, önce bir V segmentinin, mesela V34, bir J segmenti, mesela J21, ile birleşerek antikorun hafif zincirinin değişken parçasını kodlayan bir DNA dizisi oluşturması gerekir. Benzer bir süreç, antikorun ağır zinciri için çalışabilir bir gen üretir. Bütün bunlar, B lenfosidi kemik iliğinde gelişirken olur ve bu düzenlemeler gerçekleştikten sonra, değişmezler; bu lenfosit her zaman antikorun hafif kısmında V34 segmenti ve J21 segmenti ile antikorlar üretir. Bu tekrar düzenlenme süreci, her gelişen lenfositte her seferinde farklı bir gen segmenti kullanılarak ve farklı bir antikor (ya da T lenfositleri söz konusu ise T hücresi antijen reseptörü) üretilerek gerçekleşir. Normal hücre farklılaşmasının aksine, bu süreç, ilgili gen bölgelerinde geri döndürülemez değişiklerle sonuçlanır. V ve J segmentlerinin

olası kombinasyonlarının sayısı, muazzam sayıda, milyarlarca ve milyarlarca, farklı antikor üretebilir. Farklı işlevler sağlamak için farklı birimleri birleştirmek, genel olarak, hücreler tarafından kullanılan önemli ve etkili bir tekniktir.

Bu tür bir gelişmenin sonucu olarak, yeni oluşturulan her B hücresi, yüzeyinde farklı tipte bir antikor taşıyacaktır. Lenfositler, kanda sürekli dolaşırlar ve sadece çok azı belirli bir antijenle karşılaşacak ve tanıyacaktır. B hücresi, antikoruna bağlanan bir antijenle karşılaştığında, çok sayıda özdeş hücre üretmek için hızla çoğalır; bunların hepsi, kanda bu belirli antikorun üretilmesi ve yayılmasına adanmış hücresel fabrikalara dönüşür. Bu yüzden, bir orijinal B hücresi antijen taşıyan istenmeyen istilacıyı yenilgiye uğratmak için çok sayıda hücre üretir. Bu hücrelerin bazıları, uzun süre varlığını korur, böylece antijenler bir süre sonra tekrar belirirlerse, onlarla ilgilenmek için hazır lenfositler vardır. Aşılama bu mekanizmayı kullanır: bağışıklık sistemi, grip virüsü gibi belirli bir bulaşıcı etkeni karakterize eden bir antijenle karşılaştığını 'hatırlarsa', böylece gerçek grip virüsü geldiğinde doğru türden lenfositler zaten mevcut olur.

T hücreleri, bakterileri ve virüsleri doğrudan tanımaz. Bir antijeni, sadece başka bir vücut hücresi tarafından işlendiğinde ve yabancı antijenleri yüzeylerinde sergilemeye adanmış hücreler örneğinde olduğu gibi, o hücrenin yüzeyinde sergilendiğinde tanırlar. Bu, örneğin virüs bulaşmış hücrelerde gerçekleşir. T hücreleri, virüs bulaşmış hücreleri öldürerek ya da patojenler üzerinde daha fazla doğrudan etkisi olan antikor üreten B hücreleri veya makrofajları etkinleştirerek vücudu savunurlar. Bu, ortak savunma sisteminin anahtar işçileri olan ve

katil T hücrelerini etkinleştirmek için şart olan antijen tanıtıcı özel hücrelerin çalışmasını gerektirir.

Bu antijen tanıtıcı hücreler, makrofajları, B hücrelerini ve en etkili tanıtıcı hücre olan dendritik hücreleri de kapsar. Olgunlaşmamış dendritik hücreler, vücudumuzun dokusunda mevcutturlar. Bakteriler gibi bir istilacıyla karşılaştıklarında, onları ya da onların ürünlerini içlerine çekerler ve sonra da işlerini bitirmek için gidip T lenfositlerini bulurlar. Antijen tanıtıcı bir hücrenin yüzeyinde sergilenen antijen, hücre zarındaki antikor benzeri moleküle bağlandığında, katil T hücreler etkinleşirler. Ancak, T hücresine sunulan antijen, kısmen değeri düşürülmüş olmalıdır ve daha sonra da MHC adındaki özel moleküller tarafından tanıtıcı hücrenin yüzeyinde taşınmalıdır. Katil T hücreleri etkinleştirildikten sonra, bu antijeni gösteren hücreleri öldürebilir ya da bunu yapmaları için diğer hücrelere yardım edebilir. Saldırıya uğrayan hücrelerin bakteri ya da virüs gibi parazitler barındırdığına, bu nedenle B hücrelerinin ürettikleri gibi antikorlardan korunacaklarına dikkat edin. T hücresi, hedef hücreyi intihara (apoptozise), teşvik ederek öldürür.

T yardımcı hücreleri, katil iş arkadaşlarından oldukça farklılardır: öldürmezler, ama antijen tanıtıcı hücreler tarafından etkinleştirildiklerinde, B hücrelerini antikor üretmek için uyarabilirler, katil T hücrelerini etkinleştirebilirler ve arkalarında bıraktıkları kötü parçaları yok etmek için makrofajları etkinleştirebilirler. HIV, adaptif bağışıklık eksikliği sendromuna (AIDS) sebep olan bir RNA virüsüdür; bu, insanlarda bağışıklık sisteminin çökmesine ve yaşamı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonların baş göstermesine yol açan bir koşuldur. Bu virüs, T yardımcı hücrelerini öldürür. AIDS virüsünde sadece dokuz gen vardır; sebep olabileceği bütün problemler düşünül-

düğünde bu küçük bir sayıdır. Bir hücreye girdiğinde, hücreyi genlerinin DNA kopyasını oluşturması için yönlendirir ve bu kopyayı ev sahibi hücrenin genleri arasına sokar. Bağışıklık sisteminin hücrelerinde virüsler için bir reseptör, yani T yardımcı hücreleri bulunur; ama ayrıca makrofajlar gibi başka hücreler de vardır. T yardımcı hücreleri, virüs girip onları yok ettikçe azalırlar ve T yardımcı hücrelerinin sayısı kritik düzeyin altına düşerse, hücre aracılı bağışıklık kaybolur ve vücut da fırsatçı enfeksiyonlara ve kansere karşı gittikçe daha savunmasız kalır. Bu yüzden, dünya nüfusunun yüzde 1'ine bulaşan bu virüs için bir aşı üretmek çok zor olmuştur. Virüslerin T hücrelerine girmelerini engelleyen bir antikorun oluşturulması gerekmiştir.

Adaptif bağışıklık sistemi, vücudumuzdaki normal hücrelere ya da proteinlere saldırmaktan nasıl kaçınır? Neyse ki, bağışıklık sisteminin yabancıyı kendinden olandan ayırt etmeyi ve kendi hücrelerini öldürmemeyi öğrendiği bir eğitim programı vardır. Bu, vücuttan bir molekül antijen gibi davrandığında ve lenfositlere bağlandığında hücre ölümünü içerir. Hücreler çift yumurta ikizleri arasında aşılandığında, bağışıklık sistemi hücrelere saldırır; ama tek yumurta ikizlerinde durum farklıdır. Bağışıklık sisteminin kendi vücuduna saldırmamayı öğrendiği öğrenme süreci, gelişim sırasında gerçekleşir. Lenfositler, timus'a çekilirler ve orada vücuttaki antijenleri tanıyanlar elenir ve bu sayede, otoimmünite, yani vücudun kendi hücrelerine saldıran antikor üretimi önlenir.

Ancak, daha önce de gördüğümüz gibi, evrimsel tasarının en iyisi, ne yazık ki çok negatif sonuçlar üretebilir. Otoimmün hastalıklar, bağışıklık sisteminin bazı normal vücut hücrelerini tanıyamamasından kaynaklanır. Bu normal hücrelerle etkileşim kurmak, T hücrelerinin ve antikorların etkinleşmesine yol

açabilir ve yerel iltihaplanma ve doku hasarına neden olabilir. Nüfusun yaklaşık olarak yüzde 10'u, kırktan fazlası bilinen otoimmün hastalıklardan etkilenirler. Bu hastalıklar, ateşli romatizma, romatizmal eklem iltihabı, tip 1 diyabet, multipl skleroz ve yaygın bir deri hastalığı olan sedefi de kapsar. Hücreler, otoimmün problemlerin farkındadırlar; sağlıklı hücrelere ya da "iyi" bakterilere saldırılar gibi vücudumuz için zararlı olabilecek önleyici bağışıklık tepkileri için özel bir T hücresi sınıfı bile vardır.

Romatizmal eklem iltihabı, asıl olarak eklemleri çok ağrılı bir şekilde etkileyen bir otoimmün hastalığıdır. Eklemlerdeki kıkırdakların zarar görmesine sebep olabilir. Asıl nedeni bilinmemekle birlikte, genetik olabileceğinden şüphelenilmektedir. En son çalışmalar, eklemleri kaplayan tabakanın sorumlu olabileceğini göstermiştir: Romatizmal eklem iltihabında, eklemleri kaplayan katmandaki hücrelerin sayısında dramatik bir artış görünür ve bu katman makrofajlar, lenfositler ve mast hücreleri gibi iltihaba neden olan çok sayıda hücreyle dolar. Bu hücreler, eklem hücrelerine karşı oluşturulan antikorlarla birlikte, iltihap oluşturan maddeler salgılarlar ve eklemleri kaplayan katmandaki asıl hücreler de bu hasara katkıda bulunur. Tip 1 diyabet, glikozun hücrelerimize girmesini sağlayan insülini üreten pankreastaki hücrelerin, bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesinden kaynaklanır. Multipl skleroz ise birçok sinir hücresinin elektriksel yalıtım kaplamasını sağlayan hücrelerin bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesinden ve sinirlerin işlevlerini normal biçimde yerine getirememesinden kaynaklanır.

Şimdi de hücrelerin uygun biçimde davranmamalarına neden olan bir başka hatalarına dönelim: kanser hücrelerinin terörist faaliyeti.

12. Kanser Nasıl Saldırır

Kötü hücreler tümörleri nasıl oluşturur?

Bizi canlı ve iyi tutmak için harikulade biçimlerde işbirliği yapan hücreler topluluğuyuz; ama kanser hücreleri, bu mutlu topluluktaki bütün işbirliği kurallarını çiğnerler. Organizmaya egemen olmaya çalışırlar ve hatta ölmelerine neden oldukları komşu hücreler için hiçbir endişe duymazlar. Kanser, aslında normal hücrelerle alan ve kaynaklar için rekabet eden istilacı hücrelerin evrimidir. Vücudumuzdaki milyarlarca hücrenin arasından sadece bir tek kötü hücre, kansere neden olabilir.

Kanserin kökeninde, genetik yapısındaki farklılaşmadan şikâyetçi olan bir tek hücrenin bölünmemesi gerektiği halde bölünmeye devam etmesi ve böylece kötü bir hücreye dönüşmesi yatar. Küçük bir engellemeyle karşılaşan kötü kanser hücreleri, büyüyüp eşlenerek bir kanser hücreleri grubu, yani tümör oluşturur. Tümör tehlikesiz olabilir ve yerel hücrelerde ya da vücudumuzda küçük bir hastalık etkisi yapabilir. Ancak, beyindeki küçük bir tümör bile, sinir dokusu üzerindeki lokal etkilerinden dolayı öldürebilir; bir basınç uygulayarak hasar

görmüş molekülleri serbest bırakabilir ve sinir hücrelerinin artık işlevini yerine getirememesine neden olabilir. Bu etkiler, diğer dokularda da gerçekleşebilir ve tümör büyüdüğünde, hava yollarını ve kan damarlarını engelleyebilir. Bağırsaktaki bir tümör kanamaya neden olabilir. Bir kanserli büyümenin çeşitli etkileri olabilir ve eğer yayılırsa, hasar çok şiddetli olabilir. Kanser hücrelerindeki olası değişiklikler, vücudun diğer bölgelerinin istilasına neden olabilir; bu neredeyse her zaman kötü ve genellikle de ölümcül olur. Kanser korkutucudur ve birçok insanı öldürür. ABD'de bir bireyin yaşamının bir aşamasında kanser olma ihtimali yaklaşık yüzde 40'tır.

Kanser sadece bir hastalık değil, birçok hastalıktır. Lösemiden göğüs kanserine kadar yüzden fazla farklı kanser tipi vardır. Kanser hücreleri, normal hücrelerden birçok bakımdan farklıdır. İki tane tanımlayıcı özellikleri vardır: kısıtlamalara rağmen bölünmeye devam ederler ve yabancı bölgeleri istila edip onları yok ederler. Kanser hücreleri, belirli bir sayıda bölünebilen çoğu normal hücrenin aksine, kültüre yerleştirildiğinde sınırsız büyüme potansiyeline sahiptir; büyümeyi destekleyen dış faktörlere çok az ihtiyaç duyarlar; hasar görmüş hücrelerde teşvik edilen intihardan kaçınabilirler ve tümöre doğru büyümek için kan damarlarını yönlendiren sinyaller yollarlar; böylece oksijen ve besin sağlarlar. Kanser hücreleri çok hızlı büyümezler ve genelde de normal hücrelerden daha yavaş bölünürler; ama genetik olarak normal hücrelerden daha değişkendirler ve bu, onları daha da kötü kılabilir.

Kanserde, hücre çoğalması sadece bir tek hücreden meydana gelen anormallikten dolayı kontrolden çıkar. Bu anormallik, neredeyse her zaman hücrenin DNA'sındaki hataya bağlıdır. Bu durum, lösemide çok nettir; beyaz kan hücrelerinin kan-

serinde, 9. ve 22. kromozomların arasında bir çapraz geçiş söz konusudur. Farklı hastalarda bu çapraz geçiş çeşitlilik gösterebilse de, bütün kanser hücreleri bu anormalliğe sahiptir. İlk kanser hücresi birçok kez bölünür ve daha kötü olabilecek ve diğer dokuları istila edebilecek çok daha fazla hücreyi meydana getirir. Bu, hücre evrimine bir örnektir; çünkü en başarılı kanser hücreleri, vücut hücrelerimizin, onların büyümelerini engellemek için geliştirdiği savunmaların üstesinden gelenlerdir ve bu onları geliştirip daha istilacı kılar. Vücuda egemen olmaya çalışan teröristler gibi davranırlar. Bunu yapabilme yeteneklerinin anlaşılması gerekir.

Çoğu kanserin deri, akciğer ve bağırsak gibi bölünen hücreleri barındıran dokulardan çıkmasından dolayı kanser, sürekli vücudumuzdaki organları onaran ve yenileyen hücrelere sahip olduğumuz için ödememiz gereken bedel olabilir. Sinirler bölünmezler; bu yüzden beyin tümörleri, beyindeki yardımcı hücrelerden ve beyindeki sinir kök hücrelerinden çıkar.

Kanserin bir tümör oluşturmak için birçok hücre bölünmesi evresinden geçmesi ve ayrıca mutasyonlara uğraması gerekir. Kanserin gelişimini düşünmenin en iyi yolu, Darwinci evrim kavramlarıdır. Söz konusu tek kötü hücrenin neslinden gelen hücreler çoğaldıkça, daha fazla mutasyona eğilimli olurlar; böylece içlerinden en güçlüleri, yani en kötüleri seçilir. Birçok kanser, mutasyonlar geçirmelerine ek olarak, genetik olarak değişken hale gelir; yerel DNA hasarını onaramazlar ve hatta normal kromozom takımını bile koruyamazlar. Bunlar, sayıca çoğalabilir ve bölgelerini değiştirebilir; bu, onları daha da kötü yapabilir. DNA onarım mekanizmaları olmayan kişilerin kansere yakalanma riski daha yüksektir. Örneğin, güneş ışığının sebep olduğu hasarı onarmak için mekanizması olmayan ki-

şilerin cilt kanserine yakalanma riski daha yüksektir. Sonunda bu, mutasyona uğramış genlerin aşırı bencilliğinden kaynaklanan bir durumudur; çünkü kanser bizi öldürdüğünde kanserin kendisi de ölür.

Hücrenin DNA'sındaki farklılaşmalar ve anahtar proteinlerin varlığı veya yokluğu ve anormal proteinler, neredeyse bütün kanserlerin sebebidir. Çoğu kanserin, hücrenin DNA'sındaki mutasyonlardan ya da genlerin yeniden düzenlenmesinden kaynaklandığı; ama nadiren bir tek mutasyonun sorumlu olduğu artık açıktır. Bu hasar, radyasyona ya da DNA'ya zarar veren kimyasallara maruz kalmaya ya da yanlış DNA eşlenmesine bağlı olabilir. Akciğer kanseri, genellikle sigaradan kaynaklanır ve bir gende, kanser riskini yüzde 30 arttırabilen yaygın küçük değişimler vardır. Kanser üreten etkene maruz kalmak ve tümörün gözlemlenebilir hale gelmesi arasındaki süre, sigara içme durumunda olduğu gibi, on yıldan yirmi yıla kadar uzayabilir ve kimyasallarda ve radyasyonda da durum benzerdir. Ancak, bütün kanserlerin kökeni DNA hasarına dayanmaz. Örneğin, bazı kimyasal etkenler, daha önce bölünmeyen deri hücrelerinde hücre çoğalması başlatarak cilt kanserine neden olabilir.

Yaklaşık elli yıl önceye kadar, hücrenin davranışını değiştiren yeni genetik materyaller getiren virüslerin kansere yol açtığı düşünülüyordu. Kadınlardaki rahim ağzı kanseri gibi birkaç kansere virüsler neden olur ve AIDS virüsü de, bağışıklık sistemini yok edip bir başka virüs olan herpes'in dokulara bulaşarak kansere neden olmasını sağlayarak, dolaylı yoldan kansere neden olabilir. Virüsler, ev sahibi hücrenin genlerine müdahale ederek ve hücrenin hücre bölünmesindeki kontrolünü elinden alarak hareket ederler.

Ekvatoryal Afrika'da en yaygın çocukluk çağı tümörü olan Burkitt lenfomasına neden olan Epstein-Barr virüsü, ilginç bir örnektir. Bilimdeki önemli bir prensip, kişinin ilk bulgular tersini gösterse de kendi inançlarından vazgeçmemesidir. Francis Crick'in vurguladığı gibi, bütün olgulara uyan bir teori yanlış olmaya mahkûmdur, zira bazı olgular yanlış olacaktır. Bu kanserin nedeninin keşfedilmesi, buna iyi bir örnektir. Sonradan virüse adını verecek olan Tony Epstein, 1961'de Uganda'da çalışan bir doktor olan Denis Burkitt'in gözlemlediği tuhaf bir kanseri anlattığı bir dersine katıldı. Tümöre, çocukların yaşadığı kötü çevrenin sebep olduğu düşünülüyordu. Ancak, Epstein bunun viral bir kökeni olduğuna inandı. Afrika'dan tümör örnekleri edindi ve ekibiyle birlikte tümör parçalarını kültürde büyütmeyi deneyerek virüsü bulmaya çalıştı ama başarısız oldu. Ancak, inançlarından vazgeçmeyip yollarına devam ettiler. Sonra, biraz farklı görünen bir örnek ulaştı. Epstein mikroskop altında incelediğinde, daha sonra araştırmacıların kültür ortamına alacağı, bütünden ilişiği kesilmiş, tümör hücrelerini fark etti. Elektron mikroskobuyla kontrol ettiğinde ise, Burkitt lenfomasına neden olan virüs tanımlandı.

Neredeyse bütün kanserlerin kökeninde bir anormal hücre vardır; oysa kanser saptandığında, bu tek hücreden oluşmuş milyarlarca kanser hücresi bulunur. Ayrıca neredeyse bütün kanserlerin bir genetik temeli vardır ve DNA'mızdaki değişimlerden kaynaklanırlar. Ama yanıtlanması gereken bir soru var: sayısız bölünen hücremizde her gen ömrümüz boyunca birçok mutasyon geçirdiği halde, kanser bu mutasyonlara göre neden nispeten bu kadar nadir? Cevap, birkaç özel gen, muhtemelen on ya da daha fazlası, mutasyona uğradığında kanser

ortaya çıkar ve gerçekleşmesinin yıllar alması, kanserin neden yaşlanmayla birlikte artan bir hastalık olduğunu açıklar.

Mutasyona uğrayıp hasar gördüğünde kanserojen büyümeye yol açan bu genler için kapsamlı bir araştırma yapılmıştır ve Y dışındaki bütün kromozomlara yayılan kanserle ilişkili yaklaşık 350 gen tespit edilmiştir. Bu genler güçlendiklerinde, silindiklerinde ya da değiştirildiklerinde ve bunun sonucunda da anlamsız proteinler ürettiklerinde, insanlardaki kanserden sorumlu olurlar. Bu araştırma birçok genin dizilimini içerir; sonuçlar karmaşık ve şaşırtıcıdır. Göğüs kanseri olan hastalardan ve bağırsak kanseri olan hastalardan alınan 13.000 genin dizilimi, neredeyse 200 farklı gendeki mutasyonları ortaya çıkarmıştır. Mutasyona uğramış genlerden hangisinin kanserin ana sebebi olduğunu bulunamamıştır. Daha da kötüsü, her kanser çeşidinin her bir vakasında mutasyonlar rastgele gerçekleşir ve bu nedenle her kanser büyük ihtimalle mutasyona uğramış genlerin kendi eşsiz kombinasyonuna sahiptir.

Kansere sebep olan genler, aslında hücrenin davranışında neleri değiştirir? Şaşırtıcı bir şekilde, temel ipuçları, kansere neden olan çoğu genin embriyonun gelişiminde yer almasından ve bu yüzden de hücreler arasındaki sosyal etkileşimlere katılmasından gelir. Bu genlerin proteinleri, hücreler arasındaki iletişimi sağlamak için kullanılan sinyalleşme yollarında etkilidir. Bu yüzden de örneklerdeki genler, hücrelerin sosyal davranışını kontrol edebilmektedir. Kirpi Sonic, kanserle ilişkili olan bu tür bir sinyalleşme proteinidir. Farklılaşmaları sonucunda kansere neden olan ana genler, daha önce bahsedilen hücre döngüsündeki hücre bölünmesini kontrol edenlerdir. Örneğin, eğer uygun koşullar mevcut değilse, normalde DNA sentezinin başlangıcına girmeyi önleyen bir gen, mutasyon ge-

çirdiğinde uygun koşulları umursamaz ve bölünmenin başlamasına izin verir.

Bu yüzden mutasyonlar, başlangıçta hücre bölünmesini hızlandırarak ve hücrelerin normal hücre bölünmesi kısıtlamalarını görmezden gelmesine sebep olarak, örneğin hücrelerin bölünmeyen hücrelere dönüşmesini engelleyerek işe koyulabilir. Deride, kök hücreler başka kök hücreleri ve tekrar bölünmeyen bir hücreyi oluşturmak için bölünürler; kanserde kök hücre bölünmeye devam edebilir ya da onun kardeş hücresi bölünmeye devam eder. Kanser hücrelerinin yaygın bir özelliği, uygun biçimde farklılaşma konusunda başarısız olmalarıdır. Bu, hücrelerin sürekli değiştiği deri gibi katmanlardaki kanser hücreleri için bilhassa geçerlidir. Bu farklılaşma başarısızlığı, lösemide ya da beyaz kan hücresi kanserinde de görülür. Bu hücreler, normal gelişimlerinin erken, olgunlaşmamış aşamalarında takılıp kalırlar.

Bir tümörde, kök hücrelerinin itici güç olduğuna ve ayrıca da kök hücrelerin genelde tümörün asıl kaynağı olduğuna dair kanıtlar vardır. Kök hücreler, lösemide mevcutturlar ve bu, kök hücrelerinden gelen bütün kan hücreleriyle uyumludur. Lösemili fare hücrelerinin çoğu, başka bir fareye enjekte edildiğinde tümör oluşturamaz; sadece tümördeki kök hücreler bunu yapabilir ve bunlar da tümörün sadece küçük bir kısmını teşkil eder. Lösemide, kemik iliğinde kötü hücrelerin tümörü destekleyen molekülleri temin ettiği özel bir niş bulunabilir. Ayrıca, göğüs kanserindeki kök hücreler için de kanıtlar vardır. Vücudumuzda yalnızca kök hücreler yerel denetimlerden kaçabilecek 'sınırsız' bir bölünme kapasitesine sahip olduklarına göre, kök hücrelerin tümörleri nasıl oluşturduklarını görmek zor değildir. Tümördeki kök hücreler, tedavi için bir problem

teşkil eder; tümör, radyasyon ve ilaçlarla tedavi edildiğinde bölünmeyip varlıklarını sürdürebilir. DNA'larındaki hasarları, oluşturdukları hücrelerden daha iyi onarabilme yeteneğine sahip görünürler.

Şaşırtıcı olarak bazı genler çok etkin hale geldiklerinde kansere sebep olabilirler. Bu tür bir genin bir tek kopyası, etkin olmak üzere mutasyona uğradıklarında kansere neden olur ve bunlar onkogen olarak bilinir. Yüzden fazla onkogen tanımlanmıştır. Bazı kanserler, büyüme faktörleri üreten ve onlara karşılık veren hücrelerden kaynaklanır. Bu tür kanserlerin yeni bir tedavi yolu, büyüme faktörlerinin reseptörlerine karşı bir antikor kullanmayı temel alabilir. Etkin olmaktan çıktıklarında kansere neden olabilen tümör baskılayıcı genler de vardır. Bu genler, hasar görüp fonksiyonlarını yerine getiremediğinde ve bu nedenle de etkinlikleri yitirildiğinde, kansere neden olabilirler; biri anneden diğeri babadan gelen genin iki kopyası da etkin olmaktan çıkarsa bağırsak kanserine neden olan gen, buna bir örnektir.

BRCA-1 geni, göğüs kanseriyle ilişkilidir; İngiltere'de her yıl 44.000 vakadan yaklaşık yüzde 5'i bu genle bağlantılıdır. Şu anda bu gene sahip olmayan embriyonların seçildiği doğum öncesi tanı kullanılıyor ve böyle embriyonların yok edilmesi, annenin göğüs kanseriyle ilişkili gene sahip olacak bir çocuk dünyaya getirmeyeceği anlamına geliyor.

Evrim, hücrelere bizi kanserden korumak için ne vermiştir? P53 geni, genomun koruyucusu olarak adlandırılır. İşler yolunda gitmediğinde ve hücre kansere yol açacak bir biçimde kötü davranmaya başladığında, p53 geninin etkinleştirilmesi hücre döngüsünün durmasına ve intihar yoluyla hücrenin

ölmesine yol açar. Bu yüzden, her şey yolunda giderken p53 geninin etkinleştirilmemesi önemlidir. Neyse ki, genin etkinliğini kontrol eden ve gerekli güvenlik önlemlerini sağlayan birçok düzenleyici protein vardır. P53 geninin etkinleştirilmesi, hücredeki baskıya bağlıdır; bunların en önemlileri, DNA'nın hasar görmesi ve onkogenin etkinleşmesidir. Eğer p53 geni mutasyona uğrarsa, kanserin gelişme riski çok fazla artar. P53 geni, tümör oluşumunu önleyerek hayat kurtarabilir; ama her zaman bu kadar faydalı olmayabilir. Bütün tümörlerin oluşumunu engelleyemeyebilir ve ayrıca bir tümör radyasyon ve anti-kanser ilaçlarla tedavi edilirken, normal hücrelerin hasar görmesi p53 geninin etkinleştirebilir ve bu da normal hücrelerin ölümüne neden olabilir. Bu yüzden, tümörler için kemoterapi uygulanırken p53 geninin devre dışı bırakılması faydalı olabilir. Diğer yandan, p53 geninin kanser hücrelerinde spesifik olarak etkinleştirilebilmesi çok faydalı olacaktır. Kısa bir süre önce yapılan bir araştırmada, bir tümördeki p53 etkinliğini yeniden canlandırmak suretiyle farelerde tümörün büyümesinin durdurulabileceği ve hatta yok edilebileceği görülmüştür. Bu nedenle bir tümördeki p53'ü tekrar etkinleştiren küçük bir molekül bulmak mucizevi olabilir. Hücrelerin yaşamı çok karmaşıktır!

Kanser hücrelerinin bölünmeye devam etmesi, telomer olarak bilinen kromozomların ucunda tekrar eden DNA dizilerinin varlığından kaynaklanabilir. Çoğu hücrede bu telomerler, her hücre bölünmesinde kısalır, çünkü onları uzatan telomeraz enzimi mevcut değildir ve kısalıp yok olduklarında hücre artık bölünmeye devam edemez. Bu, eğer telomerleri boyları her bölünmeden sonra yenilenemezse, kültür ortamındaki hücrelerin neden sınırlı bir bölünme kabiliyeti olduğunu açık-

layabilir. Bunun aksine kanser hücreleri, her hücre bölünmesi sonrası telomerin boyunu yenileyecek telomeraz üretirler. Bazı kanserler, telomerlerini kaybeden, ama daha sonra telomerlerin yeniden uzaması ve hücrelerin bölünmesini sağlayacak telomeraz yapma yeteneğini elde eden hücrelerden kaynaklanır.

Kanserde mikro-RNA genlerinin de işin içine girmesi her şeyi daha da karmaşık hale getirir. 5. Bölümde anlatıldığı gibi, bunlar protein kodlamazlar; mesajcı RNA'yı yok eden ve böylece kodlandığı proteinin yapılamamasına neden olan bir RNA ipi oluştururlar. Mikro-RNA'lar löseminin bazı şekillerinde büyük oranda eksiktir. Mikro-RNA'lar kanserle ilgili kromozomal bölgelerin analizinde sürekli karşımıza çıkar; ama kanserdeki rolleri belirsizliğini korumaktadır.

Kanser hücrelerinin asıl tümörden başka bölgelere yayılması, metastaz olarak bilinir ve kanser hücresinin en ölümcül faaliyetlerinden biridir. Kökenlerinden biraz uzaktaki yabancı bölgelere geldiklerinde, yerel dokularla besin ve oksijen için rekabete girerek yerel hücrelere zarar verirler. Küçük tümörler bile bir günde bir milyon hücre dağıtabilirler ve görünüşe göre bunlardan bazıları istilayı amaçlar. Onları çevreleyen dokuları bozan enzimler salgılarlar, böylece kan damarlarına erişebilir ve hatta kan damarlarını kendilerine çekebilirler. Tümörler, bu tür yollarla vücudun birçok farklı parçasına yayılabilirler.

Hücreler, asıl tümörden uzaklaşmak için komşularıyla sıkı temaslarını kaybetmek zorundadırlar. Bu, muhtemelen onları bir arada tutan adezyon moleküllerin yok edilmesini gerektirir. Ayrıca kökenleri bir hücre katmanıysa, normalde hareket eden ya da göç eden hücrelerden değillerdir, bu yüzden istilacı olmak için karakterlerini değiştirerek göç eden ve şekil değiştiren hücrelere dönüşmeleri gerekir. Kanser hücreleri istilacı

olabilirler; çünkü hareketleri komşu hücreler tarafından engellenmez. Kültür ortamında, normal bağ doku hücreleri başka bir hücreyle temasa geçtiğinde hareketleri engellenir; buna temas engellemesi denir. Normal bir hücre yavaş yavaş ilerlerken başka bir hücreyle karşılaştığında, ön uçtaki uzantılarını çeker ve böylece diğer hücrenin üzerinden geçemez. Kanser hücreleri, bu yolla engellenmezler ve bu özellik, onların uzak bölgeleri istila edebilmelerini sağlar. Bir kan damarına ulaştıktan sonra, kökenlerinden çok uzak yerlere yayılabilirler. Ancak bir kılcal damara ulaştıklarında, yerel dokuya bulaşmak için damarın duvarını tekrar geçmeleri gerekir. Bu uzun mesafe yolculuğunda engeller vardır; ama ne yazık ki, bu yolculuğu yapmayı deneyen birçok hücre vardır ve çoğu da başarılı olur.

Herhangi bir mutasyon olmaksızın ortaya çıkan özel bir kanser türü de vardır. Teratokarsinom, cinsel hücrelerde kendiliğinden oluşabilir. Farklılaşmış hücre tiplerinin bir karışımını içerdiklerinden, tümörler oldukça biçimsizdir. Embriyonik kök hücrelerle çok uygundurlar; bir farenin derisinin altına bu kök hücrelerden yerleştirilirse, teratokarsinom olarak gelişirler. Bu nedenle, embriyonik kök hücrelerin, bu kanser türünü oluşturmaya dönük oldukça büyük bir yetenekleri vardır.

Göğüs, akciğer ve bağırsak kanserleri en yaygın kanserlerdir. Deri kanseri de oldukça sık görülmektedir ve dünya çapında her yıl birkaç milyon vaka olur. Cildimizdeki pigment hücrelerinden gelen bir kanser olan melanom, cilt kanserinin özel bir formudur ve cilt kanseri ölümlerinin en yaygın nedenidir. Bu pigment hücrelerinin gelişimsel kökenleri, gelişimin oldukça erken aşamalarında nöral kreste dayanır (ayrıntılı bilgi için 7. Bölüm'e bakın) ve cildimizi güneşin radyasyonundan korumak için kilit role sahip oldukları ve cilt kanserinin ön-

lenmesine katkıda bulundukları yer olan deriye göç ederler. Ancak, bir diğer hücre ironisi olarak kanser, bu pigment hücrelerinden de gelişebilir. Pigment hücrelerindeki mutasyonlar, komşu hücrelerle birleşme noktalarının bozulmasına neden olur; pigment hücresi, diğer hücrelerin sıkı sınırlamalarından kaçarak, bölünür ve yayılır; başlangıçta benler, sonra da deriyle vücuda yayılabilen kanser hücreleri oluşturabilir.

Vücudumuzdaki olağandışı bir şişkinlikten alınan dokular izole edilerek mikroskop altında incelendiğinde, habis tümör vakalarında bireysel hücrelerin anormal görünüşleri vardır ve düzenleri bozuktur. Ek olarak, iyi huylu büyümelerin düzgün sınırları varken istilacı kanser hücrelerinin uzantıları, onları çevreleyen dokulara sızar. Patologlar, sadece birkaç tümörde gerçekleşen özellikle istilacı olup olmadıkları gibi özelliklere dayanarak büyümelerin ciddiyetini değerlendirebilir. Ne var ki tümörler, yüz milyonlarca hücreye ulaşana kadar kolaylıkla tespit edilemez.

Kanser, bütün hücre toplulukları gibi, sürprizlerle doludur. Normal hücreler, enerji için ATP üretmek amacıyla oksijene bel bağlarken, kanser hücreleri glikozu oksijen olmadan da kırabilir ve bu, oksijene bağımlı olmama avantajı verir. Daha önce bahsettiğimiz iltihaplanma tepkisinin, kanseri destekleyebileceği ve hatta kanserin gelişimine yardımcı olabileceğine dair kanıtlar da var. Bunun sorumlusu, antikorları, koşulları lehine çevirmeye çalışan kanser işçileri tarafından çok zor dizginlenebilen gelişmiş adaptif bağışıklık sistemi değil, doğal bağışıklık sistemidir. İltihaplanma süreci, kanser gelişiminin orta aşamalarında başlar ve hücreler, kansere desteklenmesi gereken bir organ gibi davranır; hatta kanser bazıları tarafın-

dan hiç iyileşmeyen bir yara gibi görünebilir. Bu sürece dahil olan hücre tiplerinden biri de, hoş karşılanmayan ziyaretçileri yiyerek vücudumuzu temizleyen ve kanser hücrelerini öldürebilen makrofajlardır. Bir kanser kütlesinin yarısından fazlası, iltihap tepkisinin parçaları olan ve kanser hücreleri tarafından ihtiyaç duyulan fibroblastlar ve makrofajlar gibi kanser olmayan yardımcı hücrelerden oluşabilir. Kanser hücreleri, tümörün büyümesini destekleyecek etmenler üretmek için makrofajları yeniden eğitebilirler. Daha da kötüsü, iltihap hücreleri tarafından üretilen maddeler, kanser hücrelerini başka yerlere gitmek için cesaretlendirebilirler. Ancak bütün bunlar makrofajların, tümöre bir virüs getirmesi sağlanarak tersine döndürülebilir.

Hücrelerin yaptığı daha birçok hata vardır ve şimdi bunlardan bazılarını inceleyeceğiz.

13. Hastalıklar Nasıl Oluşur

Hücreler ne zaman anormal davranır?

Hücrelerimiz akıllı ve güvenilir olsa da, bazen işler ters gidebilir. Hücreler, kısmen durgun yaşamlar sürerler ve çevrelerindeki küçük doğal çeşitliliklere uyum sağlarlar. Ama onlar da hasar görebilir ve birçok insan hastalığının temeli, hasar görmüş ya da kötü davranan hücrelere dayanır. Bakteriler ve virüsler gibi bulaşıcı etkinlerin nasıl etkiler yaratabildiğini ve kanseri inceledik. Şimdi ise hücre topluluğunun çeşitli hatalarından kaynaklanan diğer hastalıklarımızı inceleyelim. Birçok hata, vücudumuzun çeşitli kısımlarındaki hücrelerin işlevlerini etkileyen genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır; kistik fibrozdan müsküler distrofiye kadar çeşitli hastalıklara neden olabilirler. Ancak, mutasyondan hastalığa uzanan nedensel zincir, sadece birkaç hastalıkta tamamen anlaşılmıştır.

Herhangi bir organizasyonda, üyelerin küçük bir kısmı tarafından yapılan hatalar, bütün topluluk üzerinde etkili olabilir. Kemik iliğindeki fabrikadan kan temini ve kanın damarlar yoluyla dağıtımındaki hatalar, birçok örnek sağlar. Dolaşım

sisteminin bir bölgesinde hasar, diğerlerinde de hasara neden olabilir. Hücreler, dolaşımımızın sağladığı besin ve oksijene ihtiyaç duyar; ama kırmızı hücre eksikliği ve sistemde sızıntılar ve engellemeler olabilir; bunlar ciddi etkilere sahiptir. Çok fazla yağ hücresi obeziteye neden olur ve insülin eksikliği diyabete neden olabilir. Hatta bir hücrenin çekirdek zarındaki hasarın bile kötü etkileri olabilir.

Hücreler, kan temin edemediği için hasar görebilir. Kırmızı hücreler, hemoglobinlerinde bütün hücrelerimize oksijen taşırlar; bu önemli aktarımdaki azalma, anemiyle sonuçlanabilir ve genel olarak ya da spor sırasında yorgunluk hissine sebep olabilir. Daha ciddi anemilere sahip kişiler, nefes darlığı çekebilirler; ciddi anemiler kalp debisini artırarak çarpıntı hissine ve terlemeye, hatta kalp yetmezliğine neden olabilir. Anemi, kan kök hücresinin hatasının sonucu olabilir ve kırmızı hücrelerin daha küçük üretilerek daha az hemoglobin taşımasına neden olan demir eksikliğinden de kaynaklanabilir. Kanda daha az işlevsel çok sayıda kırmızı hücre bulunması, organ yetmezliğinin yayılmasına neden olabilir. Normal kan hücrelerinin yaklaşık yüz gün için dolaşımda kaldığı ve daha sonra yok edildiği unutulmamalıdır. Kan temin edilmemesi, mitokondri tarafından gerçekleştirilen ATP üretimini oksijen eksikliğinden dolayı azaltır. Eğer bu kalp kasında gerçekleşirse, hücreler düzgün şekilde kasılamazlar; bu da kalbin çarpmasını etkiler. ATP eksikliği nedeniyle hücre zarındaki sodyum pompası düşük seviyede çalışır; sodyum iyonları ve su hücreye girip şişkinliğe yol açar; bu şişkinlik de protein sentezi gibi diğer hücre işlevlerinin düzenini bozar. Mitokondrinin ve yüzey zarının çok kötü hasar görmemesi şartıyla, kısa süre içinde tekrar oksijen temin edilirse, bu değişiklikler tersine çevrilebilir.

Kırmızı kan hücrelerinin kendilerindeki, özellikle de hemoglobinlerindeki hatalar, etkin olarak oksijenin kaybına neden olabilir. Orak hücre hastalığı, anormal hemoglobinlerinden dolayı kırmızı hücrelerin orak şeklini almasıyla sonuçlanır; normal kırmızı hücrelerden daha az esnek hale gelirler ve küçük kılcal damarlarda kolayca akamazlar. Şekillerindeki bu değişimin nedeni, hemoglobin genindeki bir mutasyondur; bu mutasyon sonucunda hemoglobindeki bir tek aminoasit değişir ve hemoglobin oldukça farklı bir şekilde katlanarak kırmızı hücreleri şekilsizleştiren topaklı yapıyı oluşturur. Mutasyon ve gözlenebilen etki arasında uzun ve karmaşık bir etkileşim dizisi olmadığı için, bu mutasyonun organizma üzerinde ciddi etkilere sahip olabileceğinin en net örneklerinden biridir. Daha önce anlattığım gibi orak hücre hastalığı, en çok sıtma enfeksiyonun olduğu bölgelerde görülür; hemoglobin geninin sadece tek bir kopyasındaki mutasyon, sıtmadan korunmaya yardım eder.

Bir evin tesisatında pompa ve borulardan oluşan ağda problemlerin ortaya çıkabilmesi gibi, dolaşım sisteminde de işler yolunda gitmeyebilir. Pompalayan kalbimizi ve sayısız damarı, atardamarı, kılcal damarı ve toplardamarı barındıran vücudumuzdaki dolaşım sisteminde ortaya çıkan problemler, kalp krizinden felce kadar çeşitli hasarlarla sonuçlanabilir. Ama bu tür hataları engellemeye çalışan hücresel tesisatçılara sahibizdir.

Kanın pıhtılaşması, böyle bir tesisat faaliyetidir. Bu hasar görmüş damardaki kanamayı durdurmak için şarttır, ayrıca kan damarını tıkayıp korkunç sonuçlara yol açabileceği için pıhtılaşmanın normal durumlarda gerçekleşmemesi de önemlidir. Hasar görmüş damarlardaki normal pıhtılaşma, hasar görmüş bölgeye yapışan pıhtı yuvarlarının sonucudur; daha

sonra kanamanın durması için, pıhtı yuvarlarla birlikte lifli bir tıpa oluşturan etmenleri sağlarlar. Pıhtı yuvarlar, kemik iliğinde üretilen hücrelerin küçük disk biçimli parçalarıdır. Yegâne görevleri, kan kaybını önlemektir. Hasar yerinde, bir diskten küreye dönüşürler ve uzun ve ince uzantılarını hasar görmüş yüzeye uzatırlar. Bu küçük tesisatçılar, dolaşım sistemimizde sadece yaklaşık bir hafta yaşarlar.

Ölümün ve engelliliğin önemli bir sebebi olan felçler, kanın akışkanlığını korumasını ve toplardamar, kılcal damar ve atardamarlardan akabilmesini amaçlayan vücut hücrelerimizin yara yerinde bir pıhtı oluşturarak kan kaybını önleyebilmek adına her şeyi göze almalarından kaynaklanır. Ancak, eğer bir kan damarı hasar görmüşse, hasar yerinde kan sıvı halden aslında bir pıhtıda olduğu gibi pıhtı yuvarları ve liflerden oluşan katı bir hale dönüşebilir, bu da beyin için olan kilit önemdeki bir kan damarını engelleyerek felce neden olabilir.

Bu pıhtı, trombüs olarak bilinir. Eğer beyne giden kan akışını engellerse ve beyindeki sinir hücrelerine zarar verirse felce neden olabilir. Trombüse neden olan hasar, fiziksel nedenlerden kaynaklanır ya da enfeksiyon veya ameliyat yüzünden gerçekleşebilir. Bir damarın kaplaması hasar görmüşse ve pıhtı yuvarlar temel hücrelerle temasa geçerse ya da kan akışı düzensizleşirse, atardamarlarda trombüs gelişebilir. Trombüsün oluşumu, genelde toplardamarlarda, özellikle de uçak yolculuğundaki gibi belli bir zaman için hareketsiz kalmış birinin bacaklarında daha yaygındır. Ancak, trombüs kan akışını engelliyor olabilir; neyse ki bazı durumlarda kanın bu trafik sıkışıklığından, yakınlardaki başka damarlardan daha küçük rotaları kullanarak kaçınabilmesinin bir yolu vardır.

Trombüs hareket edebilen ve dolaşımdaki bir bölgeden diğerine kan taşıyabilen, böylece bu yeni bölgedeki dolaşımı engelleyen emboli haline gelirse daha tehlikeli hale gelir. Toplardamarlardaki emboli, kan tarafından kalbin sağ tarafına taşınabilir ve akciğerlerde sonlanabilir. Eğer emboli büyükse ve büyük bir akciğer atardamarını engellerse, kan basıncı ciddi biçimde düşer ve ani ölüme neden olabilir. Daha küçük emboli, sadece akciğere zarar verebilir. Atardamarlardaki emboli, beyinde bitebilir ve bu bölgede kan dc'aşımının yokluğu, birçok sinir hücresinin ölmesine ve de kişinin ölümüne neden olabilir.

Kan damarlarımız, yağlarla kaplanabilir ve damarlar daraldıkça trombüsün oluşum riski artar. Damar sertleşmesi, lifli yağ plaklarından dolayı kan damarlarında normal kan akışının engelleyen lezyonların oluşturduğu bir durumdur. Bu plaklar, genelde atardamarlarda oluşur ve damarın kaplamasındaki yaraya verilen kronik iltihap tepkisi olarak da görülebilirler; ama yaranın sebebi bilinmemektedir. Plaklar, damarlara uzanırlar ve başlangıç noktaları, yüksek yoğunlukta yağ molekülleriyle birleşmiş lokal yarada olabilir. Çalışkan kalp kasımız, ona oksijen ve besin sağlayacak iyi kan teminine çok bağımlıdır. Eğer kalbe giden damarlarımız çok daralırsa düşük kan akışı, kalp kasının ölmesine ve de ölümcül olabilen kalp krizine yol açar.

Bir kemik hastalığı olan osteoporoz, düşük kan temininin kemiği eriten osteoklast adı verilen hücreleri etkinleştirmesinden kaynaklanabilir. Normal işlevleri, biz büyürken kemiklerin yeniden düzenlenmesiyle bağlantılıdır; ama eğer zayıf dolaşımdan dolayı kemikteki oksijende bir azalma olursa osteoklast, kemiği eriterek kırılmaya daha yatkın kılar.

Şeker glikozu, hücreler, özellikle de kaslar için temel enerji kaynağıdır. Ancak, daha önce dikkat çektiğim gibi insülin

olmadan glikoz hücre zarını geçemez ve hücreye giremez. İnsülin, pankreastaki beta hücreleri tarafından üretilir ve eğer bu hücreler insülin üretimini durdurursa, tip 1 diyabet oluşur. Tip 1 diyabet, beta hücreleri bağışıklık hücreleri tarafından yanlışlıkla saldırıya uğradığında ve yok edildiğinde oluşan bir otoimmün hastalıktır, bu durum genellikle oldukça erken yaşlarda görünür. Diğer yandan, hayatın daha sonraki evrelerinde ortaya çıkan bir hastalık olan tip 2 diyabet, insüline tepki veren hücre zarındaki reseptörlerin başarısızlığına bağlıdır; başka bir deyişle hücreler, insülin direncine sahip olurlar. Obezite, tip 2 diyabetikler için önemli bir risk faktörüdür; çünkü büyümüş yağ hücreleri, insülin direncine sebep olan belirli yağ moleküllerini de içeren farklı maddeleri büyük miktarlarda salgılar. Bunun aksine, zayıf yağ hücreleri glikoz alımını destekler. İki tip diyabette de hücreler tarafından glikoz alımı ciddi ölçüde düşer ve bunun sonucunda enerji üretme yetenekleri azalır ve kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, körlük, sinir hasarı ve güçsüzlükle zayıf iyileşmeye neden olabilen kan-damar hasarı dahil ciddi, uzun süreli sorunlar ortaya çıkar. Özellikle ayakta bulunan yaraların tam olarak iyileştirilememesi, kangrene neden olabilir ve kesilmesini gerekli kılabilir.

Peki, hastalığa neden olan gen hatalarına ne dersiniz? Genlerdeki mutasyonlar, müsküler distrofiden depresyona kadar birçok hastalığın başlıca nedenidir; çünkü proteinler değiştirilir, yok olur ya da yanlış hücrede bulunur. Bunlara şimdiye kadar nispeten daha az ilgi göstermemin nedeni, bir genetik temelin tanımlandığı çoğu durumda etki eden genlerin, hastalığa yol açan hücrelerdeki değişimlere nasıl neden olduğunu anlamanın çok zor olmasıdır. Yaşamının bir aşamasında, insanın sağlığını

etkileyen bir yanlış gen etkinliğinden kaynaklanan bir hastalığa yakalanma riski neredeyse yüzde 70'tir. En yaygın olanları kalp hastalığı ve kanserdir. Doğal düşüklerin yaklaşık yüzde 50'si de genetik anormalliklere bağlıdır ve bütün yeni doğan bebeklerin yüzde 1'inin genetik anormalliği vardır. Sadece bir nükleotit bazının, DNA'mızda sahip olduğumuz milyonlarcasından biriyle değişmesi, bir nokta mutasyonudur ve farklılaşmış bir proteinle, böylece de muhtemelen bazı anormalliklerle sonuçlanır. Bu aşamada, gen sıralamanızın bilgisine sahip olmanız, hangi genetik hastalıklara yakalanabileceğinizle ilgili sadece çok küçük bir ipucu sunabilir.

Biz, sadece yaklaşık 30.000 gene sahipken, mesajcı RNA'nın ekson bileşiminin değişmesi, yani "alternatif uçbirleştirme" sonucunda yaklaşık 100.000 farklı proteine sahip olmamızı sağlar ve bunların işlevlerini farklılaştıran yanlışlıklar olabilir. DNA'mızdaki çeşitliliğin en yaygın şekli, milyarlarcasının arasından sadece bir nükleotidin farklılaşmasıdır. Farklı bölgelerde, bunların çok fazla örneğine rastlanabilir ve içlerinden birkaçı, bir genin kodlama bölgelerinde gerçekleşir ve orak hücre anemisi gibi bir hastalığa neden olur. Kodlama bölgesi dışında gen etkinliğinin kontrolünü de ilgilendirebilecek bir bölgedeki değişimlerin, çok kötü etkileri olabilir. Örneğin, karaciğerdeki kolesterol sentezinde rol alan bir genin kontrol bölgesinde gerçekleşebilecek bir mutasyon, kanda yüksek kolesterol seviyelerine yol açabilir ve dolaşım ve kalp problemi riskini artırabilir. Her birimiz DNA'larımızda hatalara sahibiz ve neyse ki bu hatalar, kötü proteinlerin üretilmesine ya da iyi olanların yok edilmesine neden olabilecek açık, negatif etkilere sahip değildir.

Proteinin farklılaşması ya da mevcut olmamasından hastalığa uzanan nedensel zincir, uzun ve karmaşık olabilir ve genellikle de iyi anlaşılamaz. Birçok hastalıkta birkaç genin, bazen de çok sayıda genin etkili olması daha da büyük bir problem teşkil eder; bu nedenle, mutasyona uğramış genlerin, hastalığın hücresel temelini nasıl oluşturduğunu keşfetmek zordur. Son çalışmalar, diyabet, bipolar bozukluk, iltihabi bağırsak hastalığı ve eklem iltihabı gibi yaygın hastalıklar için 24 genetik risk faktörünü tanımlamıştır. Bu veriler, 17.000 birey üzerinde yapılan incelemelere dayanıyor. Orak hücre anemisi, nedensel zinciri kolayca anlayabileceğimiz için iyi ve net bir örnektir.

Yine de, anormal genlerin yaşamlarımızı nasıl etkileyebileceğini en azından yeniden vurgulayan genetik rahatsızlıkların başka örnekleri de vardır. Müsküler distrofi, kasın lifleri yağla değiştirildiğinde kas zayıflığına yol açan kalıtsal bir hastalıktır. İlgili gen, kasın zarına yakın bulunan bir proteini kodlar; ama yokluğunun neden bu kadar kötü etkileri olduğu net değildir. Kistik fibroz, hücre zarının işlevsizliğiyle alakalı bir hastalıktır. Bu, hücreye klorürün girip çıkmasını sağlayan, protein kanalını kodlayan bir gendeki mutasyona bağlıdır; en zararlı etkileri daha çok pankreas ve akciğerlerde yoğunlaşır. Protein sentezlenir; ama mutasyon, hücrelerin Golgi aygıtına doğru hareket edememesine neden olur; böylece hücre zarından geçemez. Hücrenin yüzeyinde, akciğer ve pankreasın bozulmasına neden olan temizlenemeyen, yoğun bir mukus tabakası oluşur. Belirli bir DNA bölgesinin silinmesi, zihinsel engele neden olan ve daha önce açıklandığı gibi, 15. kromozomdaki imprint hatasına dayanan Prader-Willi sendromuna neden olabilir. Bir aminoasit üzerinde etkisi olan enzimi kodlayan genlerin ikisinde de mutasyon gerçekleşirse, çocuklar çok fazla protein

yediğinde zihinsel engellere sahip olabilirler. Bu hastalık, fenilketonüri olarak bilinir. Bebekler, doğduklarında rutin olarak bunun için taramadan geçirilirler ve gerektiğinde uygun bir diyet tavsiye edilebilir.

Erkeklik hormonu testosteron için olan reseptördeki bir mutasyon, bir erkeğin hücrelerini testosterona karşı duyarsız hale getirir ve bütün dış özellikleriyle bir kadın olarak gelişen XY erkeğiyle sonuçlanır. Ayrıca, cinsel kromozomların sayılarıyla ilgili anormallikler de vardır. Klinefelter sendromu, erkeğin fazladan bir X kromozomuna sahip olduğu erkek kısırlığına yol açar. Kadınlardaki Turner sendromu ise normal kadın cinsel özelliklerinin gelişiminin başarısızlığına yol açar ve iki normal kromozom yerine sadece bir tane X kromozomunun bulunmasının sonucudur. İki X kromozomuna sahip olan kadınların aksine erkekler sadece birine sahip olduklarından dolayı, X kromozomunda olan mutasyonlar genellikle erkekleri etkiler. Diğer kromozomların sayılarındaki değişimlere bağlı kalıtımsal rahatsızlıklar da vardır. Öğrenme zorluklarının önemli bir nedeni olan Down sendromu, hücrelerde 21. kromozomun fazladan bulunmasına bağlıdır; mayoz sırasında bir şeyler yolunda gitmemiştir. Fazladan bir kromozomun neden bu etkileri yarattığı halen çok fazla anlaşılamamıştır.

Zihinsel hastalıklar, kısmen genlerden kaynaklanabilir. Genetik etkilerin çoğu, hayat tecrübelerine dayandığı kadar beyni etkileyen çeşitli gen mutasyonlarına da dayanır. Bunlar, karmaşık olabilir ve ilgili genleri tanımlamak zordur. Tek yumurta ikizleri, aynı genlere sahiptir ve biri ciddi bir depresyon geçirirse, diğerinin de benzer hastalığa sahip olma riski yüzde 50'dir. Bipolar depresyon için bu risk yüzde 75'tir. Şizofreninin

de güçlü genetik bir temeli vardır ve dünya çapında durumun yüzde 1 etkisi olduğuna dair iddialar vardır.

Birçok genin arasından serotonin alımını engellemeyle ilgili olan birini depresyonla ilişkilendirmek mümkün olabilmiştir. Ama bu konuda akla yatkın teoriler olmasına rağmen, bunun neden depresyona neden olduğunu anlamaktan halen çok uzağız. Düşük serotoninin, depresyonun nedenlerinden biri olduğu düşünülüyor. Serotonin, vücuda geniş ölçüde dağıtılır ve beyindeki birçok sinaps'te nöro-iletici görevi üstlenir. Hücrelerin çevresinde serotonin alımı için sinirlerin özel bir mekanizması vardır ve Prozac gibi antidepresanların, bu alımı engelleyerek ve yerel serotonin yoğunluğunu artırarak etkili olduğu düşünülüyor. Dopamin nöro-ileticinin reseptörünü kodlayan gendeki mutasyonlar, görünüşe göre yenilik arayan bir davranışa neden olabilir. Zihinsel sağlığımız, beyin hücrelerimizde gerçekleşen bu tür süreçlere bağlı olabilir.

Etkili olan birçok mutasyon, etkilenen proteinin normal işlevinin kaybolmasından kaynaklanır; ama bazı mutasyonlar proteinin yeni ama istenmeyen bir işlev edinmesiyle sonuçlanabilir. Proteinin yeni bir işlev üstlenmesine neden olan bir gen bozukluğundan kaynaklanan karmaşık bir insan davranışı örneği, kontrol edilemeyen davranışlara, entelektüel yetilerin kaybına ve duygusal rahatsızlığa neden olan bir dejeneratif sinir sistemi bozukluğu olan Huntington hastalığıdır. Bu hastalıkta mutasyona uğrayan genler, sinir hücreleri için bir zehirdir; beynin çeşitli bölgelerinde sinir hücrelerinin ölümü ve istemli hareketleri düzenleyen sinirlerin kaybıyla sonuçlanır. Huntington hastalığı, geç başlayan bir hastalıktır. Tek genden kaynaklanan ciddi hastalıkların birçoğu, çocuklarda görülür ve hastalığı taşıyanlar, çocuk sahibi olurlarken bunun farkın-

da olmayabilirler. Erkek ya da kadın kromozomunda, gendeki mutasyonun etkisi vardır ve hastalığın ebeveynden çocuğa geçmesi riski yüzde ellidir.

Birçok insanın sinir sistemini etkileyen diğer bir beyin hatası, Parkinson hastalığıdır. Bu, kas sertliğine, titremeye ve fiziksel hareketin yavaşlamasına neden olan bir nörodejeneratif bozukluktur. Sebebi, nöro-iletici olarak dopamin kullanan beyindeki sinir hücrelerinin kaybıdır. Bu sinir hücrelerinin kaybedilmesinin genetik bir temeli olduğunu düşünülüyor; ama klasik bir gen kusuru yerine belirli mikro RNA'ların yokluğundan da kaynaklanabilir ve kalıtımsal bir hastalık değildir. Mikro RNA'lar, hem gelişimsel süreçte hem de hastalık süreçlerinde gittikçe daha çok gündeme gelirler ve Alzheimer hastalığında da bir paya sahip olabilirler. Bunlar, belirli genlerin mesajcı RNA'sının yok olmasına sebep olarak, kodlandıkları proteinin sentezlenmesini engellerler.

Gen terapisi, bir hastalığı – özellikle genlerdeki anormalliklerden kaynaklanan hastalıkları – tedavi etmek için hücrelerin içine genlerin eklenmesidir. Yaklaşık otuz yıl önce, kistik fibroz gibi hastalıkların tedavisinde bu tekniğin kullanılabileceğiyle ilgili büyük bir iyimserlik vardı. Ama normal bir geni hücrelere yerleştirmenin ve normal davranmasını sağlamanın çok zor olduğu anlaşıldı. Ancak, son zamanlarda gen terapisiyle ilgili cesaret verici gelişmeler var: körlüğe neden olan genetik anormalliğin görüldüğü kişilerin retinal hücrelerine bir gen eklendiğinde görüş güçlerinde artış kaydedilmiştir.

Birçok hastalığı anormal davranan hücrelerin açısından incelediğimizde, hastalıklar konusunda çok farklı yaklaşımlar benimseyen kişilerin görüşlerini dikkate almamız gerekir. Alternatif tıp uygulayıcıları, hastalıklarla ilgili bizim hücrelerle

ilgili bildiklerimizle hiçbir şekilde örtüşmeyen bir sürü fikir öne sürerler. Bilimsel kavramların korunması amacıyla bir dernek kurulsaydı, kendi adıma hiç düşünmeden katılırdım. İğnelerin kullanılmadığı, dolayısıyla acı verici olmayan bir tür akupunktur olarak nitelendirilebilecek Shiatsu'yu denedikten sonra bu düşüncem daha da güçlenmişti. Bana çok düşük bir böbrek enerjim olduğu söylendi. Vücudumun çeşitli noktalarına dokunup ellerini bastırarak bölgesel enerji miktarını belirleyebilecekleri fikri, bana akıldışı, absürt ve nihayetinde sinir bozucu gelmişti.

Bilimin, sözcükleri dikkatle seçmesi ve tercihen kesin tanımlamalar kullanması gerekir. Bilim insanı olmayan kişiler, bilimsel bir kavram alıp kesinlikle uygun olmayan bir biçimde kullanır; ama bilimden geldiği için bu sözcük sahte bir geçerlilik kazanır. Bunun en belirgin örneği, bilime dayalı tıpla alakalı olmamasına rağmen nazikçe bir ifadeyle alternatif ya da tamamlayıcı tıp olarak adlandırılan yöntem tarafından yaygın olarak kullanılan "enerji" terimidir. Ayurveda tıbbı, vücudumuzda enerji taşıyan kanalların olduğunu iddia eder; *qi* enerji kanalları akupunktur için merkezidir; kristal tedavisi enerji aktarımına dayanır; inançla iyileştirmenin de enerjiyi kanalize etmeye dayandığı iddia edilir. Bu enerjinin nasıl oluşturulduğu ya da bunun doğasının ne olduğuyla ilgili hiçbir bulgu yoktur. Pozitif etkiler, büyük bir olasılıkla plasebo etkisine bağlılar. Bütün bunlar, bilimde kullanılan temel enerji kavramıyla inanılır hiçbir ilişkiye dayanmaz. Enerji, Galileo'nun belirttiği gibi iş yapma kapasitesidir. Makara aracılığıyla bir ağırlığı kaldırmak, bir kuvvetin belli bir mesafe uygulanmasını gerektirir. Mesafe ve kuvvetin ürünü iştir ve bu da enerjiye eşittir. Enerji birimi, bir Newton'luk bir kuvvetin bir metre uygulanması

olarak tanımlanan Joule'dür. Bütün enerji, hareketle ilişkilidir; örneğin kaldırılmış ağırlık, kinetik enerjiye dönüştürüldüğünde aşağı hareket etmek için potansiyel enerjiye sahiptir. Ayrıca moleküllerin hareketinde kimyasal enerji ve sıcaklıktan gelen termal enerji vardır. Enerji asla kaybolmaz, sadece başka bir forma dönüşür. Dünyamızdaki temel enerji kaynağı, termonükleer tepkimeler tarafından üretilen güneşten gelen radyasyondur.

Hücreler, karmaşık organizasyonlarını devam ettirmek, büyümek, çoğalmak ve hareket etmek için enerji kullanırlar; bu enerjinin ATP'den nasıl geldiğini ise gördük. ATP, üç fosfatından biri gittiğinde enerji sağlar. Karaciğerimizin, böbreklerimizin ve beynimizin işlevi için, hatta bütün organlarımız için enerji sağlayan ATP'dir. Bunun da *qi* ya da böbrek enerjisi gibi kimyasal ya da biyolojik bir varlıkla ilgisinin olduğunu gösteren bir kanıt yoktur.

Bilimsel bir kavramın bu şekilde yanlış kullanımı önemlidir, çünkü akupunktur gibi tedavilerin olası başarıları hakkında yapılan açıklamalara yanlış bir güvenilirlik katar. Alternatif tıp tekniklerinin hastalara yardım etmediğini ya da etkilerinin tamamen plasebo etkisi olduğunu savunmuyorum; ama herhangi bir olası etkinin temelinde enerjinin olduğunu iddia etmek tamamen yanıltıcıdır. Bu kavramın ısrarla yanlış kullanılmaya devam etmesi, onu bu şekilde kullananlardan şüphe duymamıza yol açmalıdır.

14. Yaşamın Kökeni

İlk hücrenin gizemi

Darwinci teori, milyarlarca yıl önce ilk hücreden nasıl evrimleştiğimizi açıklar. İlk hücre nasıl evrimleşti? Yaşamın kökeni nedir? Tek hücrelilerin çok hücreli organizmalara nasıl evrimleştiği, ilk hücrelerin kökeninin ne olduğundan çok daha basit bir problemdir; hücreler evrimleştikten sonra, biz insanlara ulaşana dek izledikleri yol aslında yokuş aşağıdır. Önce bakteriden çekirdekli hücrelere geçişi ve mitokondriye evrimleşmeyi inceleyeceğiz ve daha sonra çok hücrelilerin kökenine hareket edip, en sonunda da muhteşem soruya, yaşamın kökenine geleceğiz.

Evrimi anlamanın esası, Darwin'in doğal seçilim teorisidir. Evrim, en iyi üreyen hücreleri seçer, bu nedenle genleri, hücreleri en iyi şekilde yaşatabilecek olan proteinleri kodlayan hücreleri tercih eder. Bu, aslında Richard Dawkins'in bencil gen kavramıdır.

Kayalar üzerinde yapılan araştırmalar, yaşamın yaklaşık üç-dört milyar yıl öncesine kadar uzandığına ilişkin kanıtlar

sunar. Hücreler, Darwinci evrim tarafından evrimleşmiştir ve bu, şüphesiz çok uzun zaman almıştır. Şu anda gezegenimizde 10 milyondan fazla farklı tipte canlı organizma vardır. Hepsi, doğal seçilimle evrimleşmiştir: ürerler ve bazıları daha başarılı olup hayatta kalırken, bazıları ölür. Bu süreç, hücre gruplarında çok açık bir şekilde görülebilir. Bizim için kötü olsa da, kanser iyi bir örnektir. Bütün hayvan ve bitki hücreleri, bakteri ve başka tek hücreli organizmalar gibi çok daha küçük organizmalardan evrimleşmiştir. Hücrelerin yeteneklerinin en zekice olanlarından biri, çok hücreli topluluklar oluşturabilmelidir. Bu, daha sonra belirteceğim gibi, muhtemelen bir başlangıç avantajdır; çünkü hücreler, zor zamanlarda birbirlerini yiyebilirler. İlk hücre, yaşamın kendisinin kökeni ise henüz yanıtlanamamış olan büyük sorudur. Bu, karmaşık kimyanın şanslı bir sonucundan fazlası mıdır?

Hücrelerin evrimi, bir nesilden diğerine kalıtım taşıyıcıları oldukları için genlerdeki değişimlere bağlıdır. Genlerdeki değişimler, proteinlerdeki değişimlere; böylelikle de hücrelerin nasıl davrandığıyla ilgili değişimlere neden olur. Eğer değişimin sonucunda ortaya çıkan davranış daha başarılıysa, evrim onu seçer ve diğerlerinin nesli tükenir. Bu tür değişiklikler, hem kodlama bölgeleri hem de kontrol bölgelerindeki değişimlerin bir sonucu olabilir. Genlerin yapılmış fazladan kopyaları olabilir. Orijinal gen ya da genlerin varlığının yanı sıra evrimin düzeltebileceği yeni genler de bulunduğundan bu, evrim için yeni materyal sağlar. Mevcut olanı düzeltmek ya da kurcalamak, evrimin temel mekanizmasıdır. İki farklı genin parçalarından yeni bir genin üretildiği ekson karılması (exon shuffling) süreci, buna iyi bir örnektir. Evrim, küçük adımlarla ilerler; nadiren büyük sıçramalar olur.

Seçilim yoluyla evrim, karmaşık işleyen sistemleri oluşturan şaşırtıcı derecede güçlü bir süreçtir. Bu süreç, bir bilgisayardaki teknik problemleri çözmek için kullanılan ve Darwin'in doğal seçilim ve evrim fikirlerinden türetilmiş olan genetik algoritmalar üzerinden örneklenebilir. Temel fikir, bilgisayarınızı kullanarak çözmek istediğiniz belirli bir problemle ilgili rastgele birkaç çözüm üretmektir. Daha sonra, bunlardan hangilerinin problemin çözümü hakkında bir ipucu sağladığını belirlersiniz ve en uygun olanları seçip diğerlerini elersiniz. Bunun ardından da bilgi alışverişi yaparak daha uygun olan çözümleri eşleştirirsiniz ve böylece çeşitli mutasyonlar geliştirip ortaya koyarsınız. Bu süreç tekrarlanır ve en uygun olanlar yeniden seçilir. Sürekli tekrar eden bu süreç, başlangıçtaki probleme yeni çözümler sunabilir.

Sussex Üniversitesi'nden Adrian Thompson, 'Go' ve 'Stop' sözcükleri söylendiğinde uygun bir karşılık vermek gibi basit bir görevi gerçekleştirebilen bir elektronik mikro işlemci tasarlamak için bu yaklaşımı kullanmıştır. Bilgisayar teknolojisinin açma/kapama anahtarını kullanarak, devreleri standart yolla tasarlamak yerine, biyolojik sistemlerin örneğin proteinlerin kimyasından yararlanması gibi, bilgisayarlarda kullanılan açma/kapama proseslerinin bütün özelliklerinden yararlanmak istemişti. Bu yaklaşım işe yaradı ve geliştirilen işlemci 'Go' ve 'Stop' komutları arasındaki farkı algılayabildi. Peki, bu işlemci aslında nasıl çalışıyordu? Thompson, başlangıçta bunu anlamamıştı ve anlaması için çok çalışması gerekti. Sistem örneğin bir saate evrildi ve bilgisayarının bütün kaynaklarını kullandığı için karmaşıktı. Thompson, devre dizayn etmemişti; ama ihtiyaç duyduğu özelliklerden bazılarına sahiplermiş gibi görünen devreler seçerek onun evrimleşmesine yardımcı olmuştu.

Açıkça, bu çok etkili bir yaklaşımdır ve hücreler, bizim gibi organizmalara ulaşmak için benzer bir yaklaşım kullanmışlardır. Bir prosesin evrimi, bir mühendis tarafından tasarlanamayacak mekanizmalarla sonuçlanır. Evrim, sadece başarıyı gözetir ve hücrelerdeki birçok karmaşık proses, örneğin Goldberg'in karikatüründe olduğu gibi, hücre zarına bir sinyal ulaştığında zardan çekirdeğe uzanan karmaşık protein etkileşimlerinin sonucunda, sinyallerin hücre zarından çekirdeğine garip bir biçimde aktarılması bu sayede açıklanabilir.

Çekirdeksiz ya da mitokondrisiz hücreler olan bakteriler, dünyadaki en çeşitli organizmalardır. Kökenleri, yaklaşık üç milyar yıl öncesine dayanır. Sonra bazıları, belli bir aşamada, gen içeren bir çekirdeğe ve enerji üreten mitokondriye sahip daha karmaşık ve büyük hücrelere doğru evrimleştiler. Bu hücrelerin artık sert bir hücre duvarı yoktu ve çeşitli yollarla şekillerini hızlıca değiştirebildiler. Bu tür hücrelerin bakteriden nasıl evrimleştiği bilinmiyor; ama mitokondrinin, bir bakteriyi yutan bir hücreden evrimleştiği açıktır; bakteriyi yutan hücre, onun işlevlerinden bazılarını korumuş ve böylece kendi DNA'sına ve hücrede eşlenme ve ona enerji sağlama yeteneğine sahip mitokondriye dönüşmüştür. Belki de bakteriyi yutan hücre, enerjisini elde etmek için oksijen kullanmıyordu; ama yutulan bakteriden evrimleşmiş mitokondri, bunu çok iyi yapabiliyordu. Sonra bakterinin genlerinden bazıları, çekirdekteki hücrenin DNA'sına transfer edildi.

Yaklaşık bir milyar yıl önce dünyada yaşayan tek hücreli organizmaların çekirdeği ve mitokondrisi vardı. İşleri iyi idare ettiler ve amip gibi birçok farklı tek hücreli organizmaya evrimleştiler. Hem sayısız hem de çeşitlilerdi ve hücre bölünmesiyle rahatça ürüyorlardı. Peki, çok hücreli organizmalar nasıl

evrimleşti? Hücre topluluğu olmanın avantajı neydi? Bu soruya verilen standart cevap şudur: hücreler arasında zamanla iş bölümü olasılığı sağlandı ve böylece bazıları yemek sindirmek gibi belirli görevlerde uzmanlaştılar. Ancak, bu ilk başta nasıl ya da neden çok hücreli olduklarını açıklamaz. Şu senaryoyu hayal edin: hücrelerden biri mutasyon geçirir ve ikiye bölündüğünde yavru hücreler birlikte kalır ve sonraki bölünmelerde de birlikte kalmaya devam ederek çok hücreli bir koloni oluştururlar. Koloni çok büyüdüğünde, parçalara ayrılır ve hücreler yeni bir koloni içinde yeniden büyümeye devam ederler. Bu organizmanın hayatta kalmasını destekleyen seçilime dayalı avantaj, besin yetersizken ve tek tek hücreler ölüyorken, kolonideki bazı hücrelerin komşularını yiyerek kurtulabilmesidir. Çok hücreliliğin kökeni bu olabilir. Daha sonra hücrelerden biri, diğer hücreler tarafından beslenmek üzere seçilebilir ve koloniyi oluşturabilir; böylece yumurta olur.

Aslında besin yeterli olmadığında bazı hücrelerin diğerlerini yiyerek hayatlarını küçülerek de olsa devam ettiren hidra ve yassı solucan gibi hayvanlarda, bu sürecin örneklerine halen rastlanılabilir. İlkel koloninin merkezine yakın belirli hücrelerin komşularını yemekte uzmanlaştığını ve bunu şartlar o kadar kötü değilken de yapmaya başladığını hayal etmek çok zor değildir. Bu hücreler, yumurtanın kökenidir; çünkü yiyip büyüyebilirler ve sonra da bir koloni oluşturabilecek çok sayıda hücreyi oluşturmak için bölünebilirler. Sünger yumurtasının daha büyümek için komşularını yamyam gibi yemesi ve bütün yumurtaların organizmadaki diğer hücrelerle beslenmesi çarpıcıdır. Bütün hayvanlarda yumurta, bütün hücrelerin kendilerini uğruna feda ettikleri bir hücre gibi düşünebilir; hayatta kalan tek hücredir, çünkü başka bir hayvanı oluşturabilir. Dişinin vü-

cudundaki bütün hücrelerin ana işlevlerinden biri, yumurtanın beslenmesini sağlamaktır. Böylece kökenimizde, uzun zaman önceki ilkel bir fedakarlık ya da fedakarca bir intihar olabilir. Cinsellik ve spermin oluşumu daha sonra gelmiştir. Ancak, ilk hücrenin kökeni, yani yaşamın kökeni sorusu yanıtsız kalır. Eskiden, evrende yaşamın kendiliğinden oluşmasına yol açan özel bir kuvvetin olduğu düşünülmüştü. Bu düşünce, muhteşem bir düşünür olan, ama bilimle ilgili yazdığı neredeyse her şey yanlış olan Aristoteles'e kadar uzanır. Bu, birkaç yüzyıl öncesine kadar halen benimsenen bir görüştü; ama mikroskobun icadı, gerçek bir fark yarattı.

Başlangıçta yaşamın kendiliğinden ortaya çıkışını desteklediği iddia edilen birkaç deneyin ardından 1859'da Louis Pasteur, bir cam şişede et suyunu kaynatıp şişenin boynunu içine havanın girebileceği ama bakterinin giremeyeceği S şeklinde bükünce, bu teori çürütüldü. Suyun içinde hiçbir bakteri gelişmedi; ama şişeninin boynunu havadaki bakterilerin girebileceği şekilde düzelttiğinde, et suyu büyüyen böceklerle doldu. Bakterilerin havadan geldiği anlaşıldı ve kendiliğinden üreme teorisi çürüdü. Bakterinin havadaki varlığının klinik önemi de büyüktür. Böylece, zamanda çok gerilere giderek hücrelerin kökenini araştırmak zorunlu hale geldi.

İlk hücrenin, yani yaşamın kendisinin kökeni, muhtemelen sabun çözeltisindeki küçük baloncukların oluşumuna benzer bir biçimde kendi kendine gerçekleşen bir tür organizasyonu içeren bir ani proses ya da olaya bağlıdır. Bu tür baloncukların kendiliğinden bir biçimde neden oluştuğunu anlamak kolay değildir. Yaşamı yaratmak için, bu tür baloncuk benzeri kabarcıkları oluşturan moleküller arası birçok etkileşim de mutlaka

olmuştur; ama enerjinin kullanımı ve kendi kendini eşlemenin evrimi de hayati önemdedir.

Karbonun bir formunun sadece hücrelerde bulunmasının da gösterdiği gibi yaşam belirtisi görülen en eski kayalar, yaklaşık dört milyar yıllıktır. Mars'ta yaşam olduğuna dair iddialar dile getirilmiştir; ama bunlar reddedilmiştir. Araştırmacılar şu problemle karşı karşıya kalmıştır: Milyarlarca yıl önce oluşmuş olan çorak dünyamızda hücreler çok uzun zaman önce nasıl ortaya çıkmışlardır? Yaşamdan kastımız, bölünen, kalıtıma sahip, ebeveynleriyle ilişkili yavrulara sahip, ama aynı zamanda büyük bir çeşitlilik barındıran bir sistemi kastediyoruz. Bütün bunlar Darwinci evrim için temeldir ve hücreler, bütün bu özelliklere sahiptir.

Orijinal yapı taşlarının kökeni, atmosferdeki elektriksel faaliyetlere dayanabilir. Örneğin, volkan ağzına yakın bulunan pirit gibi kayaların bazı içerikleri karbondioksidi, çoğu yaşamın temelinde olan proteinlerin temel bileşenlerinden olan aminoasitler gibi bileşiklere dönüştürebilir. Ayrıca, belirli mineraller üzerindeki güneş ışığı hareketinin RNA ve DNA'nın öncülerini oluşturabildiğine dair bazı kanıtlar vardır. İlk hücreler, yani bakteriler, atmosferde serbestçe dolaşan oksijen nadir olduğundan, oksijen kullanmıyordu. Hücreler, yaklaşık iki milyar yıl öncesine kadar, yani oksijen atmosferde elde edilene kadar fotosentezi ve diğer bileşiklerin parçalanmasını kullandılar.

Bu antik ve ilkel manzarada, hücrelerin evrimleştiği hammaddeler su, karbondioksit, nitrojen ve belki az miktarda amonyaktı; bu çok da gelecek vaat eden bir birliktelik ya da elverişli bir ortam değildi. Yaşamın kökenindeki ve şimdi de yaşamdaki anahtar moleküller, dikkat çekecek kadar azdır. Uzun nükleotit dizileriyle nükleik asitler, DNA ve RNA, uzun

aminoasit dizileriyle proteinler ve enerji için iki tip şeker vardır. Ayrıca, bazı yağ molekülleri de vardır.

1950'lerde birçok bilim insanı, yaşamın nasıl olup da topraktan değil de, daha sıkıcı denizden güneşin de yardımıyla gelmiş olabileceğini düşündüler. Güneş, denizin yüzeyinden millerce derinlere kadar oldukça büyük bir değişkenlik arz eden yoğun bir ışınım ve sıcaklık yelpazesi sağlar. Nobel ödülü sahibi kimyacı Harold Urey, çok önemli bir sav ortaya attı: yaşam, ilkel atmosferdeki organik moleküllerin oluşumuyla başlamış olabilir. Onun öğrencilerinden biri olan Stanley Miller, araştırma projesinde zorluklar yaşadı ve Urey'e atmosferin bileşenlerden aminoasit üretmeyi deneyip deneyemeyeceğini sordu. Urey biraz da isteksiz bir biçimde bunu kabul etti.

Stanley Miller ısıtılmış su içeren kabı, metan, amonyak ve hidrojen içeren bir gaz karışımına bağlayan ve bir şimşek etkisi oluşturmak için iki metal elektrot arasında kıvılcımlar çakmasını sağlayan basit bir aparat tasarladı. Birkaç gün sonra, su sarıya döndü ve en altta siyah bir materyal vardı. Araştırma, başka moleküllerin yanı sıra proteinin temel bileşenlerinden olan aminoasitten yaklaşık yarım düzine yaratabildiğini ortaya çıkarttı. 1953'te sonuçların yayınlanması, bir bomba etkisi yarattı ve garip bir tesadüf eseri, aynı yıl DNA'nın yapısı keşfedildi. O tarihten sonra, enerji veren şekerler gibi diğer yaşamsal moleküller, benzer metotlar kullanılarak oluşturuldu. Deneyin düşük sıcaklıklarda yapılması önemli bir değişiklikti ve bu sayede yirmi yıl sonra nükleik asitlerle ilişkili moleküller oluşturuldu.

En azından bazı anahtar moleküllerin o ilk şartlarda üretilebileceğini gösterdiği için bu sonuçlar heyecan verici ve cesaretlendiriciydi, ama birçok soru yanıtsız kaldı. Daha büyük

moleküller, proteinlerin ve DNA gibi nükleik asitlerin oluşturulmasına ihtiyaç vardı. Şimşek ve güneşin molekülleri daha büyük yapmak yerine parçalara ayırmaya eğilimli olması da tatsız bir gerçekti. Ayrıca, güneş yaşam enerjisi için temel olsa da, güneşsiz derin okyanuslar da kafa karıştırıcı, ama önemli bir rol oynayabilirdi.

1977'de jeologlar Galapagos Adaları yakınlarında deniz yüzeyinin altında keşifler yaptıklarında, yaşamın kökeni hakkındaki yeni bir görüş ortaya atıldı. Sıcak suyun onu çevreleyen soğuk suyun içinden fışkırdığı bir volkanik faaliyet bölgesinde deniz yüzeyinin bir buçuk mil altındaydılar. Orada, istiridye, yengeç ve bol miktarda da tek hücreli organizma buldular. Mikroplar, daha büyük hayvanlar için bir besin kaynağıydı. Daha sonra, derinlerde yaşam belirtileri arandı: Arktik buzun millerce altında, hatta kuru çöl kumunun derinliklerinde mikroplar bulundu. Mikroplar, her yerde yaşıyor gibi görünüyorlardı ve birçoğu asla güneş ışığı görmüyordu. Derinliklerden fışkıran sıcak su, coşkuyla karşılandı. Ancak, basit moleküller, daha büyük moleküller ve canlı bir hücre arasında yine de büyük boşluklar vardı. Proteinler, hücrenin çalışanları ve kendileriyle birlikte diğer birçok molekülün sentezini yürüten makineler olduğu için cevaplanması güç bir bilmeceydi.

Kayalar, özellikle minerallerle ilgili umut verici sonuçlar elde edildi. Daha büyük moleküllerin birleşmesi için çekici bir yüzey sağlıyorlardı. Yüzeylerindeki organik molekülleri emme yeteneğine sahip killer, özellikle ilginç görünüyordu. Gerçekten de su buharlaştığında aminoasitlerin kilin yüzeyinde küçük proteinler oluşturduğu belirlendi. Diğer mineraller, kısmen daha büyük protein zincirlerinin sentezini destekleyebilir.

Ancak, bu, yine de nükleik asitler tarafından kodlandığı haliyle protein sentezinden çok uzaktır.

Hücre, içeriklerinin çevreleyen suya karışmasını engellemek için koruyucu bir hücre zarına ihtiyaç duymuştur. Bu ihtiyaca yanıt olarak yağ molekülleri olan bir hücre zarı oluşmuştur. Yağlar, suya karışmazlar; ama 1960'larda yapılan bir keşif sonucunda, yumurta hücresinden alınanların suyla karıştırıldığında kendiliğinden bir biçimde küçük kürecikler, kabarcıklar ve onları çevreleyen yağ katmanını oluşturduğu bulundu. Hücre zarı, sudan ve molekülün temas eden suyu tolere eden parçasından uzakta iki yağ katmanından oluşuyordu. Bu, hücre benzeri yapının kendi kendini organize etmesinin güzel bir örneğiydi. Dahası, kildeki küçük proteinleri oluşturan karışıma RNA eklendiğinde, kabarcıkların içinde RNA ile kaplı kil parçacıkları elde edildi. Bir hücre değildi; ama cesaretlendirici bir gelişmeydi. Kil parçacıklarının, dünyadaki ilk yaşamı kendiliğinden oluşturabileceğiyle ilgili teoriler bile ortaya atıldı.

İlk hücrenin kökeninin çözümü, üç prosesin varlığını gerektirir: büyüme, üreme ve evrim. Bunların içinde, üreme ve kendini eşleme çözülmesi en zor olanlardır. Bu da iki anahtar prosese dayanır: bir enerji kaynağını kullanarak yapılar yapma ve bu yapıları bir nesilden diğerine aktarabilme, yani temel genetik. Bu ikisinin birbirine nasıl bağlandığını ve nasıl evrimleştiğini keşfetmek çok zordur.

Kendini eşleyen büyük bir molekülün, doğru ortamda kendisinin kopyalarını oluşturabileceği düşünülebilir; şu anda proteinlerin bunu DNA için yaptığını biliyoruz. Ancak asıl problem, bu molekül için yapı taşlarının nereden geldiğini belirlemektir. Etkileşim halindeki moleküllerden oluşan, kendini eşleyen ağlar, çok daha umut vericidir. Eğer moleküller diğer

moleküllerin üretimini desteklerse, primitif bir hücreye daha da yaklaşılır. Moleküler etkileşimler için enerji sağlayan kimyasal tepkimelere de yaklaşılır. Sağlanan enerji olmaksızın ne karmaşıklığı artırma ne de düzenleme gerçekleşebilir.

Hücredeki diğer prosesleri kontrol eden, DNA gibi kendini eşleyen moleküller, hücre üretiminin temeli olduklarından dolayı evrim için temeldirler. Eşlenmeleri, yavruya kendi özelliklerini aktarır. 1980'lerde, bunun RNA'ya dayalı olabileceği fikri çok heyecan vericiydi. Bu, ribozomların yani sadece genetik bilgi taşımayan, aynı zamanda da RNA sentezi için katalizör gibi davranan RNA ipliklerinin keşfine dayanıyordu. Bu, ilk RNA dünyası fikrini ortaya çıkardı.

Bu dünyada, genetik bilgiyi taşıyan RNA'ydı ve RNA eşlenmesinin, DNA eşlenmesiyle benzer tarzda olması muhtemeldi. Francis Crick, ilk enzimin, diğer RNA moleküllerinin eşlenmesinde katalizör olabilen bir RNA molekülü olabileceğini ileri sürdü. Şimdiki hücrelerde böyle bir enzim yoktur; ama benzer özelliklere sahip bazıları, test tüpünde geliştirilmiştir. Rastgele dizilere sahip çok sayıda RNA'dan başlayarak, RNA eşlenmesi için bir RNA enziminin bazı özellikleri oluşturulmuştur. Ne kadar çekici olsa da, nasıl meydana gelebildiği halen bir gizemdir. Kendini eşleyen RNA'nın birinci sırayı elde etmesi nasıl oldu?

RNA'nın kimyasal yapısına bakarak bu problemi anlamak mümkündür. RNA, hepsi birbirine oldukça karmaşık bir yapıda birleştirilmiş her biri dokuz ya da on karbon atomu, bir sürü nitrojen ve oksijen atomu ve bir tane de fosfat içeren bir nükleotit dizisinden oluşur. RNA'da bulunmayan yapıları oluşturmak için bu atomların sayısız farklı birleşme yöntemi vardır ve ilişkili nükleotidin oluşumu olasılıksız bir olay olarak kalır.

Nobel ödüllü Christian de Duve, 'bilimsel araştırma kapsamının dışında kalan fenomenler olarak, yalnızca mucize olarak adlandırılabilecek kadar kıyaslanamaz ölçüde yüksek olasılıksızlıkların reddini" savundu. Böylece DNA'nın kökeni problemi, olduğu gibi kalir.

İlk hücre, evrimleşmek için bölünmek zorundaydı. Bu, nükleik asitler formundaki genetik bilginin, daha sonra bölünebilecek ilkel bir hücreyi oluşturacak şekilde hücre zarı içine yerleştirilmesini gerekli kıldı. Yine, bunun nasıl olduğunu bilemiyoruz; ama nükleik asitler ve hücre zarları arasında çok önemli etkileşimlerin olabileceğini gösteren çalışmalar, çeşitli ipuçları sunmuştur. Deneyler, kil mevcutken ve yağ moleküllerini zarı oluşturmaya teşvik ederken hücre zarıyla çevrili kabarcıkların oluştuğunu göstermiştir. Bu kabarcıklar, birden çok büyüme ve bölünme döngüsüne girerler. Eğer bir kabarcık nükleik asit gibi bazı materyaller içerirse, su ozmostan dolayı içine dökülür ve patlamaktan sakınmak için, kabarcıklar boş kabarcıklarla birleşirler, böylece yüzey alanlarını büyütürler ve sonra da daha küçük kabarcıklara bölünürler. Bu, prensipte, daha da çok evrimleşebilir.

Hücrenin kökeni, Darwinci evrime dayanıyor olmalıdır. Diğerleri kararsızken ve sürüklenip giderken, birkaç molekül tipi anahtar oyuncular haline geldi. Güneşin ışınlarına ve ıslanıp kuruma döngülerine dayanma yeteneğine sahip olmaları gerekiyordu. Bütün bu yetenekler ve daha arınmış halde olan kimyasal karışım, sonunda kendini eşleyen molekül döngüsüyle atamızı, yani ilk hücreyi oluşturdu. Ayrıca, döngü çeşitli olmalıydı; böylece evrim en iyi şekilde hayatta kalan döngüleri seçerek yoluna devam edebilirdi.

Yaşamın kökeninin sorununa farklı bir yaklaşım ise, kendini eşleyen moleküllere odaklanmak yerine bir ağda etkileşen küçük moleküllere odaklanmaktır. Bu tür bir sistem için birtakım temel şartlar vardır. Etkileşen moleküller ve buna katılmayanlar arasında bir sınıra ihtiyaç vardır ve bildiğimiz gibi hücreler, hücre zarıyla çevrelenir. Ancak antik zamanlarda sınırlar, demir ya da kaya yüzeylerinden oluşan zarlar tarafından temin edilmiş olabilir. Zengin bir kaynaktan fakir bir kaynağa elektron transferini içeren enerji sağlayıcı bir mekanizmaya ihtiyaç vardı. Keskin sıcaklık farkı ya da radyoaktivite bunu sağlayabilirdi. Bu enerji verici proses, kimyasal tepkimelerin sürdürülmesini sağlamalıydı. Sistem, hem gelişme hem de büyüme yeteneğine ihtiyaç duyuyordu. Ancak, bu bakış açısıyla bile, yaşamın kökeni bir gizem olarak kalır. Eninde sonunda çözülecek olan bir gizem.

Tabii ki, yaşamı yaratan bir tasarımcı olduğundan gerçek bir problem ya da gizem olmadığını iddia edenler de var. Bazıları için bu, İncil'deki Tanrı'dır. Böyle bir yaratıcı ya da tasarımcının olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur. Ama böyle birine inananların yaşamın kökeniyle ilgili çok düşünmeye ihtiyaçları yoktur. Bakış açıları inanca dayanır ve bilimle hiçbir bağlantısı yoktur. Hücrenin nasıl geliştiğiyle ilgili zor bir problemle boğuşmak zorunda değildirler.

İlk hücrenin nasıl evrimleştiği dışında, başka hangi sürprizler olabilir? Hücre ve gelişim biyolojisinde halen birçok problem vardır ve hücrelerin beyne işlevlerini kazandırmasını sağlayan mekanizmalar, gerçekten büyük bir problemdir. Net bir biçimde ifade etmek gerekirse, bir hücredeki her proteinin işlevinin anlaşılması gerekebilir. Bu, hücrenin bütün bileşenlerini bir bilgisayara koymayı ve neler gerçekleştiğinin detaylı

olarak gözlemlemeyi gerektirebilir. Bunun için uzun yıllar çalışmak gerekebilir; ancak o zaman hücrelerin daha derin bir anlayışına sahip olacağız ve hücrelerin fonksiyonlarını yerine getirmesini sağlayan karmaşık kimyayı görebileceğiz.

Hücrelerimizin kökeni hakkındaki belirsizlik sürüyor ama yaptığımız, düşündüğümüz veya hissettiğimiz her şeyin tamamen hücrelerimiz tarafından belirlendiğinden emin olabiliriz. Onları anlamaya ve korumaya çalışmalıyız. Hücrelerin bizim düşündüğümüzden çok ama çok daha zeki olduğunu ve bize daha birçok sürpriz sunabileceklerini her zaman hatırlamalıyız. Bir hücre topluluğunun evrimleşmesinin sonucu olduğumuzun farkına vararak, hücrelerimize saygı göstermeliyiz ve onların bize baktığı gibi biz de onlara bakmalıyız.

Açıklayıcı Sözlük

Aktin Kas kasılmasını ve hücre hareketiyle ilgili bir protein molekülü

Adenozintrifosfat Çoğu hücresel faaliyet için enerji kaynağı

Aminoasitler Proteinlere şekil vermek için bir araya gelen moleküller

Antijen Bağışıklık sistemi tarafından tanınan yabancı protein ve şekerler

Apoptozis Hücre intiharı

Aster Mitoz sırasındaki eksenin sonundaki mikrotübüller tarafından oluşturulan yıldız şekilli yapılar

ATP Adenozin trifosfat

Aksonlar Sinir uyarılarını sinir hücrelerinden hücrenin hedefine taşıyan uzun uzantılar

Bakteri Ne çekirdeği ne de mitokondrisi olmayan küçük hücreler

Hücre döngüsü Bir hücrenin büyümesi ve iki hücreye bölünmesi

Sil Hücrenin yüzeyinde tek yönde uzanan saç benzeri uzantılar

Kromozomlar Çekirdekteki genleri ve proteinleri içeren, ip benzeri DNA paketleri; hücre bölünmesinde sıkışarak asa benzeri yapılar oluştururlar

Klonlanma Tek bir hücreden belli bir sayıda özdeş hücre türetme süreci, örneğin yeni bir çekirdek eklenmiş bir yumurta gibi

Cyclin Hücre döngüsünü kontrol eden moleküller

sitoplazma Hücrenin içinde bulunan çekirdeğin dışındaki sulu materyal

Dendritler Sinir hücresinin, diğer sinir hücreleriyle olan bağlantılarını (sinaps'leri) şekillendiren uzantılar

DNA Genetik materyal – iki nükleotit zincirinin ikili sarmalı

Endoplazmik retikulum Hücrede bulunan, proteinlerin sentezlendiği yer olan bir grup zar

Enzimler Kimyasal tepkimelere sebep olan protein katalizörleri

Filamentler Düzgün, tel benzeri şekillerde bir araya gelen proteinler

Fibroblast Kemikler, kaslar ve deri gibi yapıların arasında bulunan dokuların hücreleri

Gastrulasyon Sinir sistemi, kaslar, kemik ve bağırsakları oluşturan hücre katmanları gibi katmanlar doğru doğru konuma hareket ettiren embriyonun başlangıcındaki proses

Gen Bir proteindeki aminoasitlerin dizilimi kodlayan DNA'nın bir bölgesi

Genom Kromozomlarda kodlanan kalıtım bilgisi

Golgi Sitoplazmada bulunan, proteinleri kendi yerlerine yönlendirebilen bir grup zar

İyon Elektrik yükü olan bir atom ya da molekül

Lipit Yağ molekülleri

Lenfosit Omurgalıların bağışıklık sisteminde iki tipi bulunan akyuvar hücresi; B tipi antikor üretir, T tipi antijen sunan hücreleri öldürebilir

Makrofaj Yabancı materyali yutan bir tip akyuvar hücresi
Mayoz Yumurtalar ve spermler gibi üreme hücrelerinin gelişimi sırasında kromozom sayılarının yarıya düşmesini sağlayan proses
Hücre zarı Yağdan ve proteinden oluşur. Hücreyi dış dünyadan ayırır ve neyin girip çıktığını kontrol edebilir. Ayrıca hücrenin içinde de zarlar vardır, mesela biri çekirdeği çevirmiştir.
Mezoderm Embriyonun başlangıç aşamasında kasları ve iskeleti oluşturan katman
Metastaz Kanser hücrelerinin istilası ve yayılması
Mikro RNA Birçok süreci kontrol edebilen küçük RNA molekülleri
Mikrotübül Hücrenin içinde ince bir tüp oluşturmak içim bir araya gelen protein birimleri
Mitokondri Hücre için enerji sağlayan küçük sosis benzeri yapılar
Mitoz Kromozomların yavru hücrelere doğru hareket ettiği ve hücrenin iki hücre için büzüldüğü hücrenin bölünme aşaması
Moleküller Atomlardan oluşurlar, bunlar hücrenin bütün bileşenlerinin yapı taşlarıdır
Mutasyon Kromozomun DNA'sında bir proteinin kodlanmasını veya kontrol bölgesini başkalaştıran değişim
Miyozin Aktin proteiniyle birlikte kasılmaya yol açan bir protein
Nükleotitler DNA ve RNA gibi nükleotit asitlerin bir şeridinde yer alan küçük moleküller
Fagositoz Bir bakterinin ya da atık ürünlerin makrofajı gibi hücre tarafından yapılan yutma
Platelet (Pıhtı Hücresi) Kanda bulunan ve kanamayı durduran pıhtıları oluşturan düzensiz şekilli, renksiz yığınlar

Protein Bir aminoasit dizisinden oluşan hücredeki anahtar çalışanlar

Ribozomlar Mesajcı RNA'dan alınan kodu kullanarak aminoasitlerden proteinler yapılandıran sitoplazmadaki küçük parçacıklar

RNA Genellikle çekirdekten sitoplazmaya bir proteinin kodunu almak için kullanılan bir nükleotit sırası

Somitler Embriyonun ana ekseni boyunca uzanan ve gelecekte omurgayı oluşturacak olan küçük doku bloğu dizisi

Eksen Mitozda kromozomların yavru hücrelere ayrılmasına sebep olan mikrotübüllerden oluşan yapı

Kök hücreler Yavru hücrelerinden birinin farklı tipte bir hücre olduğu, diğerinin ise kök hücre olarak kaldığı, tekrar tekrar bölünen hücreler

Sinaps Akson ve diğer sinir hücresi arasındaki bağlanma noktası

Telomer Kromozomların her hücre bölünmesi sırasında boyu azalan uçları

Trombüs Kan damarı içindeki bir tıkayıcı

Transkripsiyon Bir proteinin kodunun kromozomdaki DNA'dan mesajcı RNA'ya transferi

Kürecikler Bir zarla çevrili içi boş küreler

Virüs Sadece hücrelerin içinde üreyebilen küçük bulaşıcı etmen

Kaynaklar

Alberts, B., et al (2006), *Essential Cell Biology*. Garland 2nd edn.

Bowler, P. (1989), *The Mendelian Revolution*. Athlone Press.

Finkel, T., et al (2007), 'The common biology of cancer and ageing'. *Nature*, 448, 767-74.

Harris, H. (1999), *The Birth of the Cell*. Yale University Press.

Dreamers, D. W, and Hazen, R. M. (2005), *Genesis: The Scientific Quest for Life's Origin*. Henry Press.

Kandel, E. R., et al (2000), *Principles of Neural Science*. McGraw Hill, 4th edn.

Kirkwood, T. B. L. (2005), *Ageing: Understanding the Odd Science of Ageing Cells*. Rando, T. A. (2006), 'Stem cells, ageing and the quest for immortality'. *Nature*, 441, 1080-6

Shapiro, R. (2007), 'A simpler origin of life'. *Scientific American*, 269, 25-31

Wolpert, L. Et al (2007), *Principles of Development*. OUP, 3rd edn.

Dizin

A

açlık 155
Açlık 155
adaptif bağışıklık sistemi 173, 192
adeni 32
adenin trifosfat bkz. ATP 6, 24, 31, 36, 37, 38, 39, 48, 51, 126, 153, 192, 196, 207, 223
adet döngüsü 138
adezyon molekülleri 105, 190
adrenalin 124
ağırlık 148, 207
Ağrı 164
AIDS (Adaptif Bağışıklık Eksikliği Sendromu) virüsü 159, 169, 170, 178, 184
akciğerler 43, 52, 76, 166, 199, 202
  kanser 183
  siller 52
  kistik fibroz 202
  emboli 199
  endoderm 91
  kök hücreler 80
  tüberküloz 165
akıl hastalığı 203
aksonlar 19-20, 122-24, 131-33, 223, 226
  optik sinir 129
aktin 51, 52, 108, 125
akupunktur 206, 207
Alışkanlık 134
Alternatif tıp 205, 207
Alzheimer, Alois 156
Alzheimer hastalığı 79, 156, 163
amino asitler 56
amino asitler 58, 62-3, 175-6, 223
  hücredeki eşlenme 28 ,32
  kökeni 216
  dizilimi 44-7, 56
amoeba 212
Ana vücut ekseni 104
anemi 172
Angelman sendromu 112
anne sütü 148
Antibiyotikler 171
antijenler 175, 177
antikorlar 173
antiviral ilaçlar 170-1
apandisit 164
apoptozis 40-41, 103, 148, 152
  ve hücre hasarı 189
  ve uzuvlar 102-3
  ve sinirler 31
  ve t-hücreler 178
Aquinas, Thomas 83
Aristoteles 9, 10, 87, 88, 214

Arşimet 9
asterler 35
astım 163, 164
aşılama 175
Aşılama 175, 177, 202
aşırı yeme 144-145
atardamarlar 44
ateş 10, 87, 164, 170, 172
atık ürünler 28
atılabilen soma (beden) teorisi 150
ATP (adenin trifosfat) 6, 24, 31-39, 207, 223
  mitokondri 25
  kas 51
  nöro iletici 126
  sodyum pompası 196
Augustine, Aziz 84
Ayurveda tıbbı 206

B

bağ doku 81, 83, 151, 162, 191
bağırsak solucanı 213
bağışıklık reddi 75, 81, 118
bağışıklık sistemi 159, 173- 180, 192
  kanser 192
  kök hücre 75
bakteriler 212, 223
  ve vücut savunması 48, 159-61, 163-8, 175
  deneyler 23-4, 26
  ilk resim 14
  yaşamın kökeni 210
  ilaç direnci 171
balık 16, 87
Barker, David 143
baş ağrıları 169
baştan kuyruğa kadar olan eksen 103-104, 131
Bateson, William 22
Beckwith-Wiedemann sendromu 112
'bencil gen' kavramı 209
Beneden, Edouard van 20, 22
beyaz kan hücreleri 41, 52, 165, 182
Beyaz kan hücreleri 41, 162, 174
  bağışıklık sistemi 165, 174
  lösemi 182, 187
  göç 51
  iltihap 163
beyaz yağ hücreleri 144
beyin 57, 121-122, 132-133
  ve yaşlanma süreci 154
  Alzheimer 156
  gelişimi 105, 133-39, 148-49
beyin tümörleri 183
bezelyeler, Mendel'in deneyleri 21
bileşik mikroskoplar 12, 13
Bilinç 125
bipolar rahatsızlık 202
B lenfositler (B hücreleri) 174
Bonnet, Charles 88
Boveri, Theodor 22
böbrekler 76, 207
  diyabet 200
  endoderm 91
böcekler 12, 43, 214
BRCA-1 geni 188
Brenner, Sydney 59
Brown, Robert ix, 16
BSE (deli dana hastalığı) 172, 173
bubonik veba 166
Burkitt, Denis 185
Burkitt lenfoma 185
Burnstock, Geoffrey 126

burun 160, 169
Burun 130
  soğuk algınlığı 169
  kök hücreler 77
Büyük Birleşik Kuram (Hooke) 12
büyüme 35, 141-142
  beyin 148
  basımlama 112
  uzuvlar 146-147
büyüme hormonları 141, 142
Büyüme plakları 146

C

chi 11
Cinsel boşalma 53
cinsel farklılıklar 20
cinsel yolla bulaşan hastalıklar 167
Cinsiyet kromozomları 115
chimera
  kök hücreler 82-83
Conferva bitkisi 17
Crick, Francis 17, 24, 31, 59, 99, 185, 219
  DNA 25, 31
cüzam 166-168
Cyclin 224

Ç

çeçe sineği 172
çekirdek 3, 6, 28
  keşif 16
  mitoz 3
çekirdek zarı 35, 196
Çin 9
ÇinÇin 11
çocuk felci 25

D

dalak 94, 142
damar sertliği 163, 199
Darwin, Charles 1, 21, 209, 211
dauer larva 155
Dawkins, Richard 209
dayanıklılık 171
deli dana hastalığı (BSE) 172
demans (bunama) 156, 170-171
  ayrıca bkz. Alzheimer hastalığı
demir eksikliği 196
dendritler 123
denizkestanesi 89
depresyon 203
deri 44, 73, 76- 78
  ektoderm 91
  duyu 127-129
  yara 160, 162
  mast hücreleri 164
  virüs 170
Deri kanseri 191
deri nakli 162
de Vries, Hugo 22
difüzyon mekanizması 99-100
dil 9, 69, 138
Dini itirazlar 118
dişler 150, 167
diyabet 79, 143, 144, 180, 200, 202
diz refleksi 126
DNA 2, 3, 7, 40, 224
  yaşlanma 144
  kanser 176, 184
  hücre eşlenmesi 27, 28-35
  erken keşifler 24-25, 27
  mayoz 111
  protein kodlaması 40, 57-71
  yapısı 25, 31-33, 216
  virüs 170
doğadaki ölüm 149

doğal bağışıklık sistemi 161, 163, 173, 174, 192
Doğal bağışıklık sistemi 164
doğal seçilim 209, 211
doku bağışı 79
dolaşım sistemi 43, 106, 163
ayrıca bkz. atardamarlar, kan damarlar, toplardamarlar
hasarı 195-196
gelişimi 106
ayrıca bkz. atardamarlar, kan damarları, toplardamarlar
Dolly, koyun 117
dopamin 80, 124, 205
Down sendromu 203
döllenme 84, 92, 110, 113, 114
döngüsel bir gün saati 66
Driesch, Hans 89
Drosophila melanogaster (meyve sineği) 22
yaşlanma 155
Dumortier, Henri 15, 17
Dutrochet, René 14, 15
Duve, Christian de 220
duyarlılaşma 135
duyu hücresi 166
duyu kaybı 166
duyu siniri 105-106, 127, 131
duyumsama, deri yoluyla 128
duyusal deneyimler, erken 149
Duyuş 129
düşünce 214
düz kaslar 126, 156

E

eklemler 174
eksonlar 60
ektoderm 91, 94
el yazısı tahlili 136-137
elektriksel uyarı 125
elektron mikroskop 19, 25, 174
eller 41, 101, 103, 206
Empedokles 11
endoderm 91, 93
endoplazmik retikulum 224
enerji bkz. ATP
enzimler 35, 37, 38, 45, 48, 49, 165, 190, 224
apoptozis 40
ilk 224
enfeksiyon temsilcisi 165
epidermis (üstderi) 77, 162
epigenez 87
epitelyal hücreler 156
Epstein-Barr virüsü 185
Epstein, Tony 185
ergenlik 111, 142, 144, 151, 172
Werner sendromu 151
Escherichia coli 26
eşeyli üreme 20, 109, 112-113, 138-139
etik konular 73-74, 82-84, 118-119
evrim 1, 21, 26, 40, 210-219
nedeni ve etkisi 138-139
kanser 183
mutasyon 63

F

fagositoz 162
fare 81, 97, 117, 143, 154, 187
yaşlanma 149-150, 155
kanser 153, 189
klonlanma 117
organ büyümesi 143
kök hücreler 79

felç 79, 171
fırsatçı enfeksiyonlar 178, 179
fibroblastlar 162, 193
  kemik iyileşmesi 162
  prostat 156
Filamentler 6, 50, 224
  hareket 51-52
filopodia 92-93
Fleming, Alexander 167
Florey, Howard 167
foliküler sistem 77
fosfatlar 39
  ATP 37, 208
  protein kontrolü 49, 96
fosfor 31
fosforilasyon 31
foto pigment 129
fotosentez 215
Frengi 167

G

Galileo 206
Galton, Francis 21
gastrulasyon 92, 224
gece görüşü 129
genetik hastalıklar 112
genin kodlama bölgesi 63
genler 29, 45, 56-61, 68-71, 89-90
  alternatif uçbirleştirme 201
  klonlanma 116
  gelişim 95-97
  keşif 22-24
  DNA 27
  evrim 210
  kopyalama faktörleri 76
genom, insan 70, 71
gen terapisi 205
genetik mutasyonlar 183-185
genital bölgeler 110, 114, 127
genlerin kontrolü 60-65, 71
Gerilme refleksi 126
glia 121
glikoz 38, 39, 54, 55, 56, 200
  kanser 192
  diyabet 180, 200
  enerji 37
  insülin 55-56
Golgi 19, 202, 224
Golgi cihazı 202
Golgi, Camillo 19
göğüs kanseri 182, 187, 188
Göğüs kanseri 186
görüş 10, 11, 18, 83, 88, 129, 205, 217
gözler 51, 122, 167
  sinirlerin gelişimini 132
gözyaşları 48
Griffiths, Fred 23
grip salgını 170
grip virüsü 170, 177
guanin 32
gut 163
güçsüzlük 200

H

hafıza 135, 156
hamile 103
Hamile 148
hapşırmak 169
hastalıklar 159, **195**-200
  difteri 166
  genetik 67
  kızamıkçık 68
  mizaçlar 10

obezite 144
yaşlanma 154
zatürree 24
hastaya özel pluripotent 82
kök hücreler 82
hayvancıklar 14, 15
HeLa hücreleri 25
hemoglobin 76, 107, 172, 196, 197
anemi 196
mutasyon 46, 67, 197
HIV 178
hidra 155, 213
hidrojen 36, 39, 44, 216
hipokampüs 137-138
His, Wilhelm 19
homeotik mutasyonlar 104
homoseksüellik 69, 138-139
Hooke, Robert 12, 13, 14, 15
hormonlar 146, 148
testosteron 114, 138
Hox genleri 104, 131
Huntington hastalığı 204
hücre bölünmesi 20, 21, 34, 58, 73, 89, 90, 147, 148, 183, 187, 190, 226
yaşlanma 150-151
döngü 30-31
keşif 15-18
hücre tabakaları 165
hücre zarı 35, 129, 218, 220
elektrik potansiyeli 123, 129
sodyum pompası 55, 196
yapı 45, 54
hücre zarları 3, 220
sinirler 122
hücreler v, 2, 3, 4, 15, 18
yaşlanma 150-151
ölüm 43, 77, 162
farklılaşma 90, 107
keşif 14-15
büyüme 30, 36, 107
hareket 36
konumsal değerleri 99-101, 104-105, 131
şekilleri 50-51
ayrıca bkz. apoptozis, kan, kemik, kanser, kıkırdak, hücre bölünmesi, sinirler, kök hücreler

I

ısı 128, 144
ışığa duyarlı hücreler 132
IVF (tüp bebek) 113

İ

idrar tutamama 126
idrar yolu 156, 171
ikizler 89
ilerleme alanı 102-104
iltihabi bağırsak hastalığı 161, 202
iltihap 163, 180, 193, 199
kanser 193
immünolojik bellek 175
inançla iyileştirme 206
İncil 11, 84, 221
insülin 53, 55, 56, 80, 142, 143, 155, 196, 199, 200
yaşlanma 154-155
diyabet 180, 200
hücrelerin yenilenmesi 80
şeker nakliyesi 55-56
insülin benzeri büyüme faktörleri 141
insülin dirençli hücreler 12, 119
interferon 169
ishal 161

iskelet kasları 51, 125
istemsiz düz kas 126
iyonlar 128, 224
  hidrojen 39
  sodyum 54-55, 123-124

J

J gen segmenti 176
Johannsen, Wilhelm 22

K

kabuklar 161-162
kaburgalar 104
kafa 217
kalıtım 21, 22, 210, 224
kalori alımı, kısıtlaması 154
kalp 91, 106, 143
  krizi 80, 197
  hastalığı 79, 143-144, 151-152, 154, 199, 201
  yetmezliği 196
  nakli 85
kalsiyum 113, 125
  döllenme 113
  kas 125
kan 75, 76, 78, 106, 196, 199, 226
  kanama(tedavi amaçlı) 10
  ilk hücreler 14
  kök hücreler 73-5
  ayrıca bkz. kırmızı kan hücreleri
  beyaz kan hücreleri
kanama 162, 182, 197, 198, 225
kan basıncı 199
kan damarları 3, 103, 106, 161, 162, 181, 199
  daralması 162
  hasarı 161, 197-200
  gelişimi 103-4
  sızıntısı 164
kan pıhtılaşması 75, 161-2, 197-8
kangren 200
kanın pıhtılaşması 197
kanser 151-154, 180-193, 210
  apoptozis 40-1
  tedavisi 74-75
karaciğer 44, 66, 78, 142, 145
  asimetri 94
  kolesterol 201
  endoderm 91
  yenilenmesi 142
Kara Ölüm (veba) 166
karbondioksit 38, 54, 215
karbonhidratlar 154
kas distrofisi 80, 195, 200, 202
  mutasyon 39-40 46, 67-68
  bacak yerine anten 100, 401
  evrim 63
  insan genomu 70
  ağrı 129
kaslar 2, 80, 91, 104, 123, 126, 127, 142, 147, 199, 224
  kasılmalar 125-126
  kültür ortamı 107-108
  gelişim 104
  mezoderm 91
  kök hücreler 77
kaşıntı 164
katalizör 219
katil t hücreler 177-178
Katolik Kilisesi 83, 84
kemik 163, 167, 175, 176, 187
  hastalığı 199
  büyümesi 145-7
  tedavi 162
  kök hücreleri 73

kemik iliği 40, 74, 75, 78
kemoterapi 189
Kepler 13
keratin 77
keratinosid, dış deri hücreleri 77
kıkırdak 2, 73, 101, 142, 146
  eklem iltihabı 180
  büyümesi 142
  tedavisi 162
kılcal damarlar 44
kısa dönemli hafıza 135
kısırlık, erkek 200
kırmızı kan hücreleri 40, 46, 75, 76, 172
Kırmızı kan hücreleri 3, 107, 197
kızamık 170
kızamıkçık 68
kil 218, 220
kimyasal bağlar 36, 38
kinetik enerji 37
kistik fibroz 126, 205
kireçlenme 174
kirpi Sonic geni 97, 102, 103, 131, 186
Klinefelter sendromu 203
klitoris 114
klonlanma 2, 81, 117
Koch, Robert 165
kodlama bölgeleri 71, 210
kodlama üçlemesi 58, 62
koku 77, 130
kokular 130
kolajen 162
kolera 161
kolesterol 201
kollar 90, 102, 123, 126
kolon kanseri 161
koma 172
koniler 129
kopyalama 32, 59-61, 65, 90-91
  faktörleri 82, 107-108

koşullanma, klasik 135
koyun, Dolly 117
Kök hücreler 73, 75, 79, 81, 187, 226
  embriyonik 89-90
  sinir 131
  büyüme plağı 146
  kanser 191
körlük 200
kristal tedavisi 206
kromozom 152, 225
  hücre bölünmesi 30-35
  keşifler 20-24
  DNA 27, 57-58
  seks 112, 203
kuduz 171
kurbağalar 26, 117, 132
  klonlanma 116
  hücrelerin keşfi 17-18
  yenilenme 100
küçük çubuklar 20
kürecik 16
kürecikler 54, 218
kürtaj 85

L

Lack, Henrietta 25
Lamarck, Jean-Baptiste 115
Lamarck tipi kalıtım 115
Leeuwenhoek, Anton van 13, 14, 15, 16
lenf düğümleri 166
lenf sistemi 170
lenfosit 174, 176

lensler 14
leptin 145
Leptin 145
lipitler 35
  hücre zarı oluşumu 218
lizin 62
lizozim 49
lizozomlar 37
lökosit 165
Lösemi 75

M

makrofajlar 76, 148, 165, 175, 179
  kireçlenme 180
  kanser 193
Malpighi, Marcello 88
Marcus Aurelius 157
Mars'ta yaşam 215
mast hücreleri 164, 180
mayoz 21, 110, 111, 203
McCulloch, Ernest 74, 75
McLaren, Anne 85
mekansal beceriler 137-138
melanom 191
Mendel, Gregor 21, 22
merkezi sinir sistemi 171
Mesajcı RNA 59, 60, 66, 226
metan 216
metastaz 190
metilasyon 112
metiyonin 58
meyve sineği 22, 23, 26 (Drosophila melanogaster)
  yaşlanma 155
  Hox genleri 104
  örüntüleşme 100-101
  omurgalılardaki genlerle benzerlikleri 97
Mezoderm 225
MHC 178
Mısır, antik 163
mide bulantısı 164
mide ülseri 161
migren 126
mikro RNA 65, 205
mikroskoplar 11-17
mikrotübüller 6, 52, 223
  glikoz nakli 56
  mitoz 34-35
  hareket 52-53
Miller, Stanley 216
Mitchell, Peter 39
mitokondri 3, 24, 36-38, 196, 212
  ATP 24, 37-41
  evrim 212
  reaktif oksijen 153
mitotik eksen 34-35
mitoz 20, 29, 30, 31, 34, 111
miyozin 51, 108, 125
mizaç teorisi 10
moleküllerin sentezi 36
morfogenez 105
Morgan, Thomas Hunt 22, 23
morötesi ışın 68
motor proteinler 52
motor sinirler 126-127, 131
  alışkanlık 135
  tetanos 166
mukus 161, 169, 202
multipl skleroz 123, 163, 174, 180
multipotent hücreler 106

N

Nakiller 75
niş 75, 77
  kanser 187

nitrojen 44, 215, 219
nörodejeneratif hastalıklar 173
Nötrofil 162
nükleik asitler 35, 215, 218, 220
  origin cell = hücre kökeni 216, 220
Nükleotitler 225
  DNA 31-33, 57-63
  mutasyon 40, 67

O

obezite 38, 144
  diyabet 200
Okinawa (Japonya), ölüm oranları 154
oksijen 76
  anemi 196
  en erken hücreler 215
  enerji 36-39
  tepkisel 153
  kırmızı kan hücreleri 107-108
omurga 16, 26, 97, 105, 109, 226
Omurga 224
omurilik 79, 80, 90, 94, 131
onarıcı tıp 73, 79-80
onkogenez 154, 188-189
optik sinirler 129, 132, 133
orak hücre anemisi 46, 172, 201
organ nakli 79-80
organlar bkz. bireysel organlar 79, 142
osteoartrit 80
osteoblast 163
osteoklast 199
osteoporoz 199
otoimmün hastalık 174, 180, 200
Otoimmün hastalık 179
ozmos 220

Ö

öğrenme 12, 112, 134, 135, 139, 179
öğrenme güçlüğü 112
Öklid 9
ölüm 40, 41
  enfeksiyonlar 159, 170-172
ölümsüz hücre serileri 25
ömür 154
örüntü oluşumu 89, 98
  Fransa bayrağı benzerliği 98-99

P

P53 geni 188, 189
pangene 22
pankreas 80, 143, 202
Parkinson hastalığı 79, 80
parmaklar 90, 102
Pasteur 214
patent alma ve hücre biyolojisi 82
patojen 177
Penfield, Wilder 127, 128
Penicillium mantarı 167
penisilin 167, 168
Pepys 13
perdelenmesi, parmakların 41, 103
periferik sinir sistemi 166
plasebo etkisi 207
plasenta 89
pluripotent kök hücreleri 81, 82
potasyum 55
Prader-Willi sendromu 112, 202
prionlar 173
progeria 152
prostat 156
protein işlevi 63
protein kopyalama faktörleri 61, 81, 107

proteinler 3, 6, 28-30, 43-57, 89, 226
hücre döngüsü 30
dönüşüm 106-107
mutasyon 40
prion 173
sinyalleşme 96-97
sentez 58-65
nakil 66
virüs 168
ayrıca bkz. enzimler
protein sentezi 26, 59, 64, 196
difteri 166
sinir 122, 137
protonlar 39
Prozac 204
purinerjik sinyaller 126

Q

qi enerjisi 206, 207

R

radyasyon 68, 74, 188, 189
radyoaktivite 221
rahim 25, 184
rahim ağzı kanseri 184
Raspail, Jean-François 15, 18
referans genler 91
refleksler 134
Remak, Robert 17, 18
renk görme 129
reseptörler 128
retina 129
retinoik asit 100
retrovirüs 82
ribozimler 62
ribozomlar 66
Rifkin 118
RNA 60-66, 68, 215, 218, 219, 225
virüs 168-170, 178
robot resimler 137
Romalılar 10, 11
romatizma ateşi 180
romatizmalı atardamar yangısı 79, 164, 180

S

sağlaklık solaklık durumu 94-95
Sanger, Fred 47
Schleiden, Matthias 16, 17, 18
Schwann hücreleri 16, 123, 164
Schwann, Theodor 16
seçilim 209, 211
sedef hastalığı 180
serotonin 124, 204
ses 129
Shiatsu 206
sıtma 171, 172, 197
sinaps 19, 123-127, 133-136, 148, 204, 224
sindirim 37
sindirim kanalı 145
sindirim sistemi 38, 125
bakterisi 160-161, 174
kanser 181, 183
kolera 161
endoderm 91
enzim 48
kök hücreler 73
ülser 161
sinekler 26, 97, 154
sinir ağları 134-137
sinir ucu 105-106, 192

sinir hücreleri 2, **4**, **18**, 44, 73
ölüm 40
gelişim 121
difteri 166
kültür ortamı 25
farklılıkları 108
işlevi 28
algılayıcı 105-106
renklendirme 19
nakli 80
sinir sistemi 90, 135, 204
ölüm 133
gelişimi 90, 91, 121-140
kuduz 171
Parkinson hastalığı 205
sinir yolu 105, 131
sinyalleşme, hücreler arasında 96-97, 106-108, 126, 164, 186
sinir 121
sitoplazma 3, 224
sitozin 32
sodyum 55, 123, 124, 128, 129, 196
sinir uyarısı 123
ağrı 128
sodyum pompası 55, 196
soğuk algınlığı (viral enfeksiyon) 169
Solucanlar 154
solunum sistemi 170
somitler 226
sonlandırıcı 60
sperm 20-22, 53, 63, 92, 111, 119
IVF 113
cinsiyet 114
sitoplazma
protein sentezi 60, 65-66
gelişimi 110
su salyangozu (Aplysia) 135
suçlular, DNA tarafından kimliği saptanan 2
suçluluk 139
Sünger yumurtası 213

Ş

şaperon 46
şekerler 6, 35, 173, 216, 223
insülin 53
şiddet 35, 39, 66, 83, 138, 161, 182
şişme ve iltihap 163
Şizofreni 203-4

T

T-yardımcı hücreleri 178-179
talasemi 172
tamamlayıcı tıp 206
Tanrı 11, 12, 13, 221
taşıyıcı RNA 62
tat 130
tavuk embriyoları
uzuv gelişimi 101-104
Malpighi 88
TB (tüberküloz) 165
tedaviler 84, 207
tek hücreli organizmalar 14, 210
tek yumurta ikizi 67
telomer 33, 151, 152, 189
telomeraz 189, 190
tendonlar 104
teratokarsinom 191
termodinamiğin ikinci kanunu 36
testis 114, 138
hormon 138
kök hücreler 82
testosteron 114, 138, 203

Tetanos 167
thalidomide 103
Thomas, Lewis 22, 83, 119
Thompson, Adrian 211
Till, James 74, 75
timin 32
timüs 143
tip 1 diyabet 180, 200
Tip 2 diyabet 144
tirozin 62
Tithonos miti 149
T lenfositleri (T hücreleri) 166, 174, 176
toplardamarlar 106
travma 163
tripanozoma 172
tripanozomiyaz 67, 172
trombüs 199, 226
Turing, Adam 136
Turner sendromu 203
tüberküloz 165
tübüller 6
tükürük 48
tümörler 189, 190, 191, 192
kök hücreler 80
bkz. kanser

U

uç hücreler 15
uçuk virüsü 184
urasil 59
Urey, Harold 216
uyku 67, 172
uyku hastalığı (tripanozomiyaz) 172
uzun süreli hafıza 135
uzuvlar 90, 94, 101
gelişimi 100-104
büyümesi 145-148
doğumdaki boyutu 141

Ü

ülserler, mide 161
üst kol kemiği 145-146
üşütme 172

V

V geni segmentleri 176
vajina 113
veba (Kara Ölüm) 166
Venter, Craig 70
viral proteinler 169
Virchow, Rudolph 18
virüsler 23, 68, 75, 159, 163, 166, 168, 169, 170, 171, 173, 174, 179, 184, 195
AIDS 178
kanser 184
bağışıklık tepkisi 175, 177
enfeksiyonlar 166-71
Virchow, Rudolph 18
Vitaminler ve mineraller 154

W

Watson, J. 17, 24, 31
Wellcome Trust 63
Werner sendromu 151, 152

X

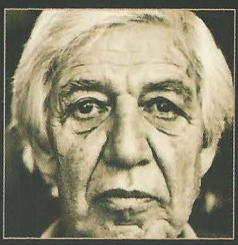
X kromozomları 113-15
X-ray ışınları 47, 116

Y

Y kromozomları 113-15
yabancı cisimler 165
Yabancı cisimler 159
yağ hücreleri 44, 144, 145, 200
yağlar 6, 38
yamyamca fedakarlık 214
yanıklar 79
yaralar 161, 162, 168, 200
Yaralar 163
  iltihap 163
  kangren 200
  penisilin 168
yaşam gücü 11
yaşamsal güç 11, 15
yaşlanma süreci 154
yemek 36, 38, 145, 213
  yaşlanma 159-155
  bakteri 161
  enerji 36-38
  obezite 144
yenilenme 100, 142, 143
yeşil alg 17
yığılmalar 46
yorgunluk 172, 196
yumurtalar 92, 110, 111, 113
  keşfi 17
  döllenmiş 20-22, 109, 111
  insan 21, 81-83
yumurtalık 110, 114
yumurtalıklar 145
Yumurtalıklar 111
yumurta sarısı 218
yumurta üretimi, hormonal olarak desteklenmiş 113
Yunan, antik 10, 11, 83, 142, 149
  Prometheus miti 142, 143
  Tithonos miti 149
yuvarlak solucan 154
yüz 105-106, 109
yüz tanıma 136

Z

zatürree 23
zekâ, insan 112, 119
zeka geriliği 112, 202-203
zigotlar 119



LEWIS WOLPERT

1929'da Güney Afrika'da doğmuştur. Seçkin bir gelişimsel biyoloji uzmanıdır ve Londra University College'da Tıp Uygulamalı emekli biyoloji profesörüdür. Araştırmalarının büyük bir kısmı, embriyoda hücrelerin konumlarını nasıl bilebildiği ve uzuv gibi örüntüleri nasıl oluşturabildiği konularına yoğunlaşmıştır.

Ayrıca başarılı bir yayıncı olan Wolpert, başta diğer bilim insanlarıyla röportajlar olmak üzere, sayısız radyo programı yapmıştır. CBE ve Fellow of the Royal Society unvanını da taşıyan Wolpert, Public Understanding of Science komitesinde dört yıl başkanlık yapmıştır.

Nasıl hareket ederiz, düşünürüz ve hatırlarız?
Neden hastalanırız, yaşlanırız ve ölürüz?
Seçkin biyolog Lewis Wolpert, hücrelerin yaşam hakkındaki temel sorulara nasıl yanıtlar sağladığını açıklıyor.

Hücre, evrendeki yaşamın temelidir. Bedenimiz milyarlarca hücreden oluşur ve inanılmaz bir karmaşıklığa sahip olan bu hücreler topluluğu hareketten hafızaya ve hayal gücüne kadar her şeyi yönetir. Yaşlanmamızın nedeni, hücrelerimizin hasar görmesidir; hastalanmamızın nedeni, hücrelerimizin hastalanması ve çalışmayı durdurmasıdır.

Wolpert, *Nasıl Yaşarız Neden Ölürüz*'de yaşamlarımızın temelini oluşturan bilimin net bir açıklamasını sunuyor. Bedenimizin fonksiyonlarını nasıl yerine getirdiğini ve bir tek hücreden -yumurtadan- nasıl türediğimizi açıklıyor. Kök hücre araştırması, klonlama ve DNA gibi çokça tartışılan ama nadiren anlaşılan konuların arkasındaki bilimi inceliyor ve yaşamın tek bir hücreden nasıl evrimleştiğini açıklıyor. Canlı ve heyecan verici bir kitap olan *Nasıl Yaşarız Neden Ölürüz* insan bedenini ve esas olarak da yaşamın kendisini anlamamız için bize rehberlik ediyor.



ALFA Basım Yayım Dağıtım Ltd.
Ticarethane Sokak No:53
34110 Cağaloğlu-İstanbul
Tel : +90 (212) 511 53 03
+90 (212) 513 87 51
Fax : +90 (212) 519 33 00
www.alfakitap.com
e-mail: info@alfakitap.com

TIP

ISBN: 978-605-106-430-7

