# YAŞAMIN SIRRI DNA

BAHRİ KARAÇAY

TÜBİTAK
POPÜLER BİLİM KİTAPLARI

3. Basım

# Yaşamın Sırrı
# DNA

Bahri Karaçay

TÜBİTAK
POPÜLER BİLİM KİTAPLARI

*TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları* 333

***Yaşamın Sırrı DNA***

Bahri Karaçay

Redaksiyon: Zeynep Tozar

© Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu, 2008

*TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları'nın seçimi ve değerlendirilmesi TÜBİTAK Kitaplar Yayın Danışma Kurulu tarafından yapılmaktadır.*

Bu yapıtın bütün hakları saklıdır. Yazılar ve görsel malzemeler, izin alınmadan tümüyle veya kısmen yayımlanamaz.

ISBN 978 - 975 - 403 - 538 - 4

1. Basım Kasım 2010 (7500 adet)
2. Basım Kasım 2010 (2500 adet)
3. Basım Haziran 2012 (5000 adet)

Genel Yayın Yönetmeni: Dr. Zeynep Ünalan
Yayın Yönetmeni: Dr. Oğuzhan Vıcıl
Yayıma Hazırlayan: Sevil Kıvan
Kapak Tasarımı: Ödül Evren Töngür
Sayfa Düzeni: Ayşe Taydaş
Basım İzleme: Yılmaz Özben

TÜBİTAK
Kitaplar Müdürlüğü
Atatürk Bulvarı No: 221 Kavaklıdere 06100 Ankara
Tel: (312) 427 06 25 Faks: (312) 427 66 77
e-posta: kitap@tubitak.gov.tr
www.kitap.tubitak.gov.tr
esatis.tubitak.gov.tr

Semih Ofset Matbaacılık Sek. Yay. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyük Sanayi 1. Cad. No: 74 İskitler Ankara
Tel: (312) 341 40 75 (4 Hat) Faks: (312) 341 98 98

# Yaşamın Sırrı DNA

Bahri Karaçay

TÜBİTAK POPÜLER BİLİM KİTAPLARI

## Yazar Hakkında

Bahri Karaçay 1964'te Erzurum'da doğdu. 1985'te dönem birincisi olarak mezun olduğu Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi'nde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. Yüksek lisansını tamamladıktan sonra Almanya'nın Bonn şehrindeki Friederich Wilhelm Üniversitesi'nde bilimsel çalışmalar yürüttü. Bu dönemde akademik yaşamını genetik mühendisliği dalında devam ettirmeye karar verdi. 1990'da Milli Eğitim Bakanlığı'nın sınavında en yüksek puanı alarak bu alanda yüksek lisans ve doktora yapmak üzere ABD'ye gitti. Nationwide Çocuk Hastanesi Hematoloji/Onkoloji Bölümü'nde yaptığı tez çalışmaları ile Ohio Eyalet Üniversitesi Moleküler Genetik Bölümü'nden 1992'de yüksek lisans, 1996'da doktora derecelerini aldı. Doktora sonrası çalışmalarına aynı bölümde başlayıp daha sonra Iowa Üniversitesi Pediatri Bölümü'nde devam eden Karaçay 2001'den beri Iowa Üniversitesi Pediatri Bölümü, Çocuk Nörolojisi Kürsüsü'nde öğretim üyesi olarak çalışıyor. Aynı üniversitenin Gen Tedavi Merkezi, Holden Kanser Merkezi ve İnsan Toksikoloji Programı üyeliklerini yürüten Bahri Karaçay'ın nörolojik doğum kusurları alanındaki araştırma programları Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından destekleniyor.

*Yaşamın Sırrı DNA* 2009'dan beri TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi'nde yayımlanan makaleleri ile moleküler yaşam bilimlerindeki son gelişmeleri popüler bilim okurlarına aktaran Karaçay'ın ilk kitabı.

*Sevgili eşim Kate Colleen Karaçay'a*
*ve en değerli varlıklarım*
*İlene Nur ve Annalisa Elif Karaçay'a*

# İçindekiler

Önsöz I

Teşekkür V

Giriş

I. Bölüm
Üstün İnsan Irkı Yaratmak: Eugenik Hareketi 7

II. Bölüm
Ölümsüz Sarmal 19

III. Bölüm
İnsanlığın Kökeni: Afrika'da Başlayan Yolculuk 47

IV. Bölüm
Yaşam Kitabının Okunması: İnsan Gen Haritası 81

V. Bölüm
Gen Avı: Hastalık Genlerinin Keşfi 125

VI. Bölüm
Kanser 147

VII. Bölüm
Altın "Yumurtlayan" Koyun 165

VIII. Bölüm
Duyguların Molekülleri 197

IX. Bölüm
Hafıza Hapı 213

X. Bölüm
Kök Hücreler: Tedavide Mucize 227

XI. Bölüm
Gen Yüklü Truva Atı 263

XII. Bölüm
Olümsüzlüğün Genleri 289

XIII. Bölüm
Genlerle Çevrenin Dansı 305

XIV. Bölüm
Epigenetik: Kalıtımın Genler Üstü Boyutu 321

Görsel Materyal Kaynakları 339

Kaynaklar 341

Dizin 347

# Önsöz

*Yaşamın Sırrı DNA*'yı insanlığın geleceğine yön verecek bilimsel gelişmeleri merak edip bugünden öğrenmek isteyen sizler için kaleme aldım.

Bildiğiniz üzere 2000 yılında, olağanüstü bir gelişmeyle, kapılarımızı her alanda etkilerini göreceğimiz yepyeni bir çağa aralamış olduk. Bilim dünyası için en heyecan verici gelişmelerden biri olarak tarihe geçen bir serüvenin başlangıcıydı bu! İnsanlık, kendi yaşam sırrını içeren genetik kodunu ilk kez tümüyle okumayı başarmıştı.

Henüz işin başında sayılırız; ancak çok yakın bir gelecekte her yeni doğan çocuğun, adeta kendi "kullanma kılavuzuyla" birlikte dünyaya geleceğini biliyoruz. Altı milyar harfle yazılmış bu kullanma kılavuzu, göz rengimizden boyumuzun uzunluğuna, zekâ düzeyimizden yakalanacağımız hastalıklara ve hatta kaç yıl yaşayacağımıza kadar her türlü bilgiyi içerecektir.

Aslında bu serüven 1953 yılında, DNA'nın keşfinin insanlık tarihinde yepyeni bir sayfa açmasıyla başladı. Aradan geçen sürede önce DNA'da kodlu bilginin hücreyi oluşturan moleküllere nasıl dönüştüğünü, ardından, tek bir hücre ile başlayan yaşamın, nasıl yüzlerce çeşit farklı hücreden oluşan karmaşık bir organizmaya dönüştüğünü anladık.

Genetik bilginin nasıl çalıştığını ve biyolojik sistemlerin nasıl işlediğini bir bakıma okumayı öğrenerek yepyeni bir konuma geçtik: İzleyici koltuğundan ayrılıp, biyolojik sistemlerde değişiklikler yapmaya başladık. Böylece insan bilinci, canlıların yaşam kodunu değiştirerek yaşam süreçlerine yön verebilen yeni bir düzeye sıçramış oldu.

İlk olarak arzu ettiğimiz özellikleri kodlayan genleri bitkilere aktararak, bitkilerin verimlerini ve zararlılara karşı dayanıklılı-

ğını artırdık. Bitkilerden sonra hayvanlar âleminde genetik değişiklikler yapmayı başardık. İnsanları etkileyen hastalıklara moleküler düzeyde tedavi geliştirme sürecine girdik. Gen tedavisi denen yeni yöntemle, hastalığa sebep olan genlerin yerine sağlıklı kopyalarını aktararak, hastalıkları tedavi etmeyi başardık. İnsan kök hücrelerini elde ettikten sonra, bu hücrelerin vücudumuzu oluşturan hücre ve dokulara dönüşüm programlarını öğrenerek insan ömrünü uzatma yönünde ciddi çalışmalar yapmaya başladık. Belki bilimden uzak yaşayan insanlara henüz inandırıcı gelmese de, tüm bu gelişmeleri biz bilim insanları laboratuvarlarımızda her gün gerçekleştirmekte ve örneğin, canlı bir organizmanın yaşam süresinin nasıl birkaç misli artırılabildiğini coşkuyla izlemekteyiz.

Her ne kadar genetik mühendisliğinin bugüne dek amacı insanların yaşam şartlarını ve yaşam kalitesini artırmak olduysa da, insanoğlunun yok edilmesi amacıyla da kullanılabilecek bir güce sahip olduğunu biliyoruz. Nitekim hastalıkların tedavisinde devreye giren aynı moleküler biyoloji teknikleri, biyolojik silahların geliştirilmesinde de kullanılabilmektedir. Ya da genetik değişikliklerin örneğin eşey hücreleri dediğimiz ve gelecek nesilleri oluşturacak sperm ve yumurtada oluşturulması, bu değişikliklerin insan gen havuzuna ilelebet eklenmesine de sebep olacaktır. Dolayısıyla genetik mühendisliğinin uygulamaları, etik problemleri ve tartışmaları da beraberinde getirdi.

İşin bir diğer ilginç yanı ise, bütün bu gelişmelerin çok büyük bir kısmının, son on beş yirmi yıl içinde gerçekleştirilmesi oldu. Oyle ki, bu sürede elde ettiğimiz bilgiler, insanoğlunun binlerce yıllık geçmişinde elde ettiği bilgilerden çok daha fazla ve sonuçları çok daha güçlü. Bahsettiğim ve kitabımda sizlere aktardığım bu gelişmelerin yaşandığı yıllarda, söz konusu çalışmaların birçoğunun içerisinde bulundum ve hemen tümüne tanıklık etmenin heyecanını yaşadım ve yaşıyorum. Geldiğimiz noktada, böyle bir başlangıcın bizi götüreceği geleceğin ne tür olağanüstülüklerle dolu olacağını düşünmek bile heyecan veriyor.

*Yaşamın Sırrı DNA*'yı yazmaya ABD'deki çalışmalarıma başladıktan 3 yıl sonra, 1993 yılında, doktora çalışmalarımı yaparken başlamıştım. Amacım, 21. yüzyılın bilimi olacak ve insanlığın yaşam anlayışını değiştirecek bu bilim dalındaki gelişmeleri, benimle aynı anadili konuşan güzel ülkemin insanlarıyla paylaşmaktı. Bugünden geriye doğru baktığımda, kitabımı oluşturan on dört bölümün yarıdan fazlasının kapsadığı bilgilerden o günlerde eser olmadığını ve onlara aradan geçen bu on beş yıl içinde ulaştığımızı görüyorum. Bu nedenle *Yaşamın Sırrı DNA*'da doksanlı yıllarda başlayan ve halen devam eden çalışmalarımla genetik biliminin yaşadığı hızlı serüveni aktarmaktayım sizlere.

Baş döndürücü bir hızla gelişmekte olan bu bilim dalında en son verileri kullanmaya özellikle özen gösterdim. Kitabın pek çok yerinde 2000'li yıllarda yapılmış olan araştırmaları ve getirdiği sonuçları okuma imkânı bulacaksınız. Bir örnek olması bakımından *Yaşamın Sırrı DNA*'ya, son yıllarda öğrenmeye başladığımız "genler üstü kalıtım" anlamına gelen ve pek çok çevrede henüz ismi dahi duyulmamış "epigenetik" hakkında bir bölüm ekledim. Bu satırları yazdığım 2008 yılı yazı itibariyle ABD'de dahi bu konuda yazılmış bir popüler bilim kitabına henüz rastlamadım.

*Yaşamın Sırrı DNA*'da yeri geldikçe Türkiye'den ve kendi yaşantımızdan örnekler verdim. Kitabın dilini, kolayca anlaşılabilecek düzeyde tutmaya çalıştım. Bu serüveni paylaşmanız için ihtiyacınız olan tek şeyin, okuma sevginiz ve bilime olan ilginiz olduğu inancındayım. Anlatılanları kavrayabilmek için daha önce biyoloji, genetik gibi dersler almış olmanız gerekmiyor. Bununla beraber *Yaşamın Sırrı DNA*'yı okuduktan sonra, bu konularda çalışan bilim insanları ile dahi çok rahat konuşabilecek düzeyde birikiminiz olacağını düşünüyorum.

Kendi çalışmalarımdan da yeri geldikçe bahsettiğim böyle bir kitabı yazmamın bir diğer nedeni, gençliğimizin, sizin gibi bilim meraklılarının bilime sahip çıkması ve insanlığa katkıda bulunmayı bir yaşam felsefesi edinmesine vesile olmak ve bu yolda bir örnek teşkil etmek oldu. Umarım *Yaşamın Sırrı DNA* kendimiz

olarak kalıp kültürümüze ve değerlerimize sahip çıkarak, insanlık bilimine katkılar yapabileceğimizi gösteren bir örnek olarak algılanır ve bilim sevdalısı insanımıza esin kaynağı olur.

Bahri Karaçay, Dr.
Iowa City, Haziran 2008

# Teşekkür

*Yaşamın Sırrı DNA*'yı yazabilmemi, öncelikle beni dünyaya getirip büyüten, büyük özverilerle üniversite eğitimi almamı sağlayan, sınırsız sevgi ve desteklerini yaşamımın her anında hissettiğim canım annem ve babam Mensure ve Zeki Karaçay'a, kütüphanelerde ve çalışma odamda bilgisayar başında geçirdiğim sayısız haftasonlarmı, günleri ve saatleri anlayışla karşılayan ve bu konuda bana destek olan eşim Kate ile onlardan çaldığım bu süre için benden bir gün hesap sorabilecek en değerli varlıklarım Aylin Nur ve Annalisa Elif'e borçluyum. Bilgiye ve paylaşıma verdiği büyük değerin yanı sıra, vizyonu ve birikimiyle çalışmam boyunca her aşamada güçlü desteğini her zaman hissettiren, öneri ve katkılarıyla bilgi ve emeğimin, daha sade ve etkin ifadelerle sizlere ulaşabilmesine yardımcı olan ağabeyim Baki Karaçay'a ve kitabın her satırını dikkatle okuyarak önerilerini ve katkılarını ileten, sınır tanımaz desteğini her zaman hissettiğim kardeşim Elif Karaçay'a teşekkürlerimi ifade edecek kelime bulamıyorum. Hem laboratuvar hem de klinik faaliyetleri arasına dünyanın her köşesinden gelen davetleri sıkıştırabilen Dr. Jeff Murray'e, saatlerini ayırarak sorularımı cevapladığı ve hikâyesini ilk defa Türk okuyucusuyla paylaştığı için minnettarım. *Yaşamın Sırrı DNA*'da yer alması için keşfini ilk defa genel okuyucu için kaleme alan Dr. Brian Schutte'ye müteşekkirim. Birlikteliklerimizde bana "Amerika'da bir yudum Türkiye" yaşatan, kitap hakkındaki görüş ve düşüncelerini paylaşan arkadaşım Dr. Fuat Aktan'a, yoğun çalışma tempoları içinde zaman ayırarak *Yaşamın Sırrı DNA*'yı okuyup görüşlerini bildirme nezaketinde bulunan çok değerli bilim insanlarımız Dr. Aziz Sancar'a, Dr. Süleyman Gökoğlu'na, Dr. Ergün Üç'e ve Dr. Nedim İnce'ye içten teşekkürlerimi sunarım. *Yaşamın Sır-*

*rı DNA*'yı adeta sahiplenerek büyük bir özenle redakte eden Zeynep Tozar'a, ayrıca *Yaşamın Sırrı DNA*'yı renklendirmek için fotoğraflarını paylaşan Dr. Steven L Kuhn ve Dr. Mary C. Steiner'a, Dr. Cynthia Kenyon'a, Dr. Dana Dolinoy'a, Dr. Baoli Yang'a, Dr. Darold Treffert'e ve Dr. Fahri Yavuz'a çok teşekkür ederim.

# Giriş

İnsanlık sahip olduğu genetik malzemeyi ilk defa 2000 yılında çözerek "tanrının dili" dediği kendi kodunu okumayı başardı. Bu olağanüstü gelişmeyle kapılarımızı yepyeni bir çağa, gen çağına aralamış olduk.

İnsanoğlunun bu tür bir bilgi ile kuşanmış olması, şüphesiz tıbbi uygulamalarda da köklü değişiklikleri beraberinde getirecektir. Şimdiye kadar tıpta uygulanan genel yaklaşım, aynı hastalığa yakalanmış kişilerin hepsine, o hastalık için etkili olduğu bilinen aynı ilaçların verilmesidir. Böyle bir uygulamanın temelinde hastaların kişisel farklılıkları değil, hastalık belirtileri yatmaktadır. Moleküler yaşam bilimlerinde elde ettiğimiz gelişmelerle, hastaların genetik farklılıklarının, kullanılan ilaçların etkili olup olmayacağını belirlemede çok önemli olduğunu öğrendik. Ayrıca pek çok hastada çok iyi sonuç veren ilaçların bazı has-

taların ölümüne dahi neden olabildiğini gördük. Örneğin, aynı tür kansere yakalanmış pek çok hastada hiçbir etkisi olmayan bir ilacın, diğer bir grupta mucizeler yarattığını gördük. Bütün bu gelişmeler hastanın tedaviye vereceği cevabı belirleyen genetik yapısının çok önemli olduğunu ve dikkate alınması gerektiğini gösteriyordu.

Bütün bu gelişmeler sonucu, 21. yüzyılda klasik tıp uygulamaları, yerini "kişisel tıbba" bırakacaktır. Kişinin el kitabı, ona hangi ilaçların daha iyi geleceğini ve hangilerinin işe yaramayacağını da gösterecektir.

Bu öngörüyle yola çıkan bilim insanları, doğan her çocuğun gen haritasını belirlemeyi ve bu olağanüstü bilgiye bin dolar gibi düşük bir ücretle ulaşmayı hedef seçtiler. Bugün geldiğimiz noktaya baktığımızda çok yakın bir gelecekte bu hedefe ulaşacağımızı rahatlıkla söyleyebilirim.

Kuşaklar arasında özelliklerin aktarımını sağlayan "canlı bir mekanizma" olduğu inancı insanlık kadar eski olmakla birlikte, kalıtım konusunda bizi bugün bulunduğumuz noktaya taşıyan yolculuk, 1953 yılında DNA'nın yapısının çözülmesi ile başladı. 90'lara kadar geçen sürede DNA'yı makas gibi kesen enzimlerin keşfi, PCR (*polymerase chain reaction*/polimeraz zincir reaksiyonu) ve dizilim belirleme tekniklerinin geliştirilmesi, hücrenin çalışması hakkında insanlık tarihi boyunca birikenden daha fazla bilgi elde edilmesini sağladı. Bu birikimler sonucu, gen aktarımı ile hastalıkların "gen tedavisi" fantezi olmaktan çıkıp günlük yaşantımızın gerçekleri arasına girmeye başladı. Moleküler tanı yöntemleri ile anne karnındaki çocuğun dahi geleceği hakkında pek çok şeyi öğrenmeye başladık.

Gen haritasının tamamlanması sadece tıbba ve biyolojik bilimlere katkı sağlamakla da kalmadı; bu bilgi sayesinde insanlık olarak geçmişimiz hakkında da detaylı bilgiler edinmeye başladık. Bugün dünya üzerinde yaşayan insanların kökenlerini nereden aldıklarını, hatta günümüzden kaç bin yıl önce nerelerde yaşamış olduklarını, yine ırk kavramının biyolojik bir gerçek olmaktan ziyade sosyal bir hastalık olduğunu öğrendik.

Hastalık genlerinin keşfi, günlük gazetelerde alışılagelen haberler olmaya başladı. Alzheimer hastalığı gibi çok sayıda genetik hastalığın ve kanserin kalıtsal bazı formlarının, tek bir gendeki bozukluk sonucu ortaya çıkabildiğini gördük. Bu bilgi, hastalıkların belirtilerini tedavi ettiğimiz bir dönemden, hastalığın ana nedeni olan genetik bozukluğu tamir ettiğimiz, hastalığa neden olan genin sağlıklı kopyasını hastalara aktardığımız bir döneme geçmemizde itici bir güç oldu.

Genetik araştırmalarda sıkça kullanılan ekmek mayası, meyve sineği ve nematod gibi organizmaların sınırlı sayıdaki genleri ile oynanarak yaşam sürelerinin normalin on katına kadar dahi uzatılabilmesi, insanlarda ortalama 70-80 yıl olan yaşam süresinin rahatlıkla 140-150'ye çıkabileceğinin müjdecisi oldu. Ayrıca klonlama tekniğini uyguladığımız kendi kök hücrelerimizle yola çıkarak, eskiyen ve yıpranan doku ve organlarımızı yenileyebileceğimizi öğrendik. Genetik malzememizi taşıdıkları için vücudumuz tarafından "kendi" olarak kabul edilecek bu yedek organ ve dokular, uzayan yaşam süremizin sağlıklı yıllarla dolu olmasını da sağlayacaktı.

Genetik mühendisliğinin uygulamaları arasında şüphesiz en önemlilerinden sayılabilecek diğer bir başarı, tarım ürünlerinin verimini ve kalitesini artırmada elde edildi. İnsanlık olarak bugün, 1950'lerde beslediğimizin iki katından daha fazla sayıda insanı beslemek durumundayız. Öte yandan, dünya genelinde tarım alanlarını her geçen gün artan bir hızla kaybetmekteyiz. Geleneksel tarım tekniklerini kullanarak dekar başına verimi maksimum düzeye çıkarsak bile, 2025 yılında 8 milyar olacağı öngörülen dünya nüfusunu beslemede yetersiz kalacağımız bir gerçek. Böyle bir geleceğin ilk belirtilerini şimdiden görmeye başladık bile. Son günlerde gıda yetersizliği nedeniyle yer yer patlak veren çatışmalar bu gidişin habercileri. Genetik malzemesi ile oynanarak verimi ve besin değeri artırılan ürünler, bu problemi çözmede önemli bir potansiyele sahipler. *Yaşamın Sırrı DNA*'nın sayfalarında okuyacağınız gibi, dünya nüfusunun büyük bir kısmı için ana besin kaynağı olan pirinç ve mısırın hem besin değe-

ri hem de verimi, genetik mühendisliği sayesinde olağanüstü düzeylere ulaştı. Bilim insanları kurağa ve tuzluluğa karşı dirençli bitkiler elde etmek üzere yoğun bir şekilde çalışmaktalar. Kurak ve tuzlu olduğu için ekim yapılamayan milyonlarca hektarlık atıl arazinin tarıma açılması ile insanlığın beslenme problemine önemli ölçüde çözüm getirilmiş olacaktır.

Bütün bu olağanüstü gelişmelere rağmen genetik mühendisliği hâlâ emekleme çağında. İnsan gen haritasının tamamlanması, aslında bu işin sadece başlangıcıydı; sayıları 25-30 bin civarında olan insan genlerinin dizilimlerini belirlememizi sağladı. Fakat genlerin hem tek tek hem de birlikte, dokulardaki görev ve işlevlerini nasıl yerine getirdiklerini hâlâ detayları ile öğrenebilmiş değiliz. Haritanın tamamlanmasında çok önemli rolü olan Eric Lander'in dediği gibi "Gen haritasının elimizde olması, büyük bir hangarın tabanına yayılmış, en küçük parçalarına kadar ayrıştırılmış halde bir yolcu uçağına ve o uçağın kullanma kılavuzuna sahip olmaya benziyor. Gen haritasındaki bilgiyi anlamlandırmak, sağlık ve hastalıkta nelerin doğru ve nelerin yanlış gittiğini anlamak, kullanma kılavuzuna bakarak o parçaları bir araya getirip uçağı yeniden monte etmeye benzeyecek". İnsanı insan yapan bütün bilgi önümüzde, ama onu yorumlamak ve anlamlandırmak uzun yıllarımızı alacağa benziyor.

Genetik mühendisliğinin gücü, onunla neler yapılabileceği düşünüldüğünde nükleer enerji ile büyük bir paralellik gösteriyor. Nükleer enerjiyi, günlük yaşantımızda enerji ihtiyacımızın karşılanması yanında kanser tedavisinde de kullanıyoruz. Tıpta yaşam kurtaran aynı enerjiyi, yüz binlerce insanın öldürülmesi, sağ kurtulanların sakat kalması ve şehirlerin, üzerlerinde canlı kalmayacak şekilde yerle bir edilmesi için de kullandık. Genetik mühendisliği de, insanoğlunun yararına olduğu kadar yok edilmesi amacıyla da kullanılabilecek bir güce sahip. Nitekim hastalıkların tedavisinde kullanılan moleküler biyoloji tekniklerinin aynıları, biyolojik silahların geliştirilmesinde de kullanılabilmektedir.

Organizmaların genetik malzemeleri üzerinde yapılan değişikliklerin yegâne amacı her ne kadar insanların yaşam şartlarını ve yaşam kalitesini artırmak olduysa da, özelikle maddi gücü yerinde olan insanların kendi özelliklerini iyileştirmek için genetik mühendisliğine dönmeleri kaçınılmaz gibi görünüyor. Dolayısıyla genetik mühendisliğinin uygulamaları, etik problemleri de birlikte getirmektedir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda genetik malzemenin değiştirilmesi vücut hücreleri ile sınırlı kaldı. Bunun sonucu olarak, yapılan değişiklikler onları taşıyan kişinin ölümüyle ortadan kalkmış olacaktır. Ancak genetik değişikliklerin eşey hücreleri dediğimiz ve gelecek nesilleri oluşturacak sperm ve yumurtada oluşturulması, bu değişikliklerin insan gen havuzuna ilelebet eklenmesini sağlayacaktır. Henüz emekleme safhasında olan bir dalın uygulamalarının uzun vadeli sonuçları bilinmeden böyle bir şeye kalkışmak ise çok önemli etik sorunlar doğuracaktır.

Türkiye genetik mühendisliğinin uygulamalarıyla son birkaç yılda tanıştı. Bir yandan yaşam kalitesini artırmaya yönelik genetik mühendisliği çalışmalarının desteklenmesi, diğer yandan uygulamaların etik boyutlarının dikkate alınması, ülkemiz için bir zorunluluktur. Halkımızın bu konularda bilinçli olması, ülkemizin gen çağında nasıl bir rota çizeceğinin belirlenmesinde yönlendirici olacaktır.

*Yaşamın Sırrı DNA*'yı ülkemiz insanını genetik mühendisliği ve gen teknolojisi konularında bilinçlendirmek ve çok merak edilen konularda, alanın uzmanlarıyla rahatlıkla sohbet edebilecekleri düzeyde bilgi edinmelerini amaçlayarak kaleme aldım.

*Yaşamın Sırrı DNA* Mendel'in tarihi çalışmaları ile neredeyse eşzamanlı gelişen ve ABD'de başlayıp daha sonra Avrupa'ya sıçrayan eugenik hareketinin anlatıldığı "Üstün İnsan Irkı Yaratmak: Eugenik" bölümüyle başlıyor. "Ölümsüz Sarmal" bölümü, Mendel'in çalışmalarından DNA'nın yapısının çözülmesine kadar olan keşifler ve gelişmeleri tarihi akışı içerisinde anlatıyor. İnsan türünün gelişim tarihini özellikle genetik verilerle anlatan "İnsanlığın Kökeni: Afrika'da Başlayan Yolculuk" bölümünden

sonra "Yaşam Kitabının Okunması: İnsan Gen Haritası" bölümünde, insan gen haritasının belirlenmesi, tarihi akışı ve olayları ile anlatılıyor. Kitabın genelinde olduğu gibi bu bölümde de lise öğrencilerinin anlayabileceği bir dille, gen haritası projesinin tarihi perspektif içindeki gelişimi, nasıl belirlendiği ve genom bilgisinin bizim için ne ifade ettiği konuları irdeleniyor. Hastalık genlerinin nasıl keşfedildiğini, insan gen haritasının hazırlanmasında çok emeği geçmiş olan çalışma arkadaşım Jeff Murray ve grubunun, dudak-damak yarığına sebep olan geni yalıtmaları örneğinde aktarmaya çalıştım. *Yaşamın Sırrı DNA* kanser, kök hücreler ve klonlama konularını içeren bölümlere ek olarak, duyguların gerisindeki moleküler mekanizmaları anlatan "Duyguların Molekülleri" ve hafızadan sorumlu genlerin belirlendiği çalışmaların anlatıldığı "Hafıza Hapı" bölümlerini de içermekte. Kitap, gen tedavisinin anlatıldığı "Gen Yüklü Truva Atı", "Genlerle Çevrenin Dansı" ve "Epigenetik: Kalıtımın Genler Üstü Boyutu" bölümleriyle sonlanıyor.

I. Bölüm

# Üstün İnsan Irkı Yaratmak: Eugenik Hareketi

Kendini bildi bileli bütün hayali, bir gün uzay yolculuğu yapmaktı. Daha önce uzay yolculuğu yapmış astronotların hikâyelerini okurken kendini onların yerine koyuyor, adeta o yolculukları kendi yapıyordu. İleride bir gün böyle bir yolculuğa çıkmak için elinden gelen her şeyi yapmaya hazırdı. Ancak elinde olmayan ve değiştiremeyeceği bir gerçek vardı ki, o da uzay yolculuğu "hayallerinin sonu" demekti. Jerome'un kalbi doğuştan zayıftı. Büyük ihtimalle otuz yıllık bir ömrü vardı. Ayrıca görüşü de mükemmellikten çok uzaktı. Bu nedenle hükümet tarafından Jerome'a "geçersiz" damgası vurulmuştu.

Jerome, çocukların büyük çoğunluğunun genetik mühendisliğinin ürünü olduğu bir dönemde dünyaya gelmişti. Fakat çoğunluğun aksine onun anne karnına düşmesi ve doğumu doğal yollardan olmuştu.

Genetik mühendisliğinin bir ürünü olan kardeşi Anton ise her yönüyle mükemmeldi. Anton'un yaşamı laboratuvarda başlamıştı. Genetik testlerle kusursuzluğu belirlendikten sonra ana rahmine aktarılmıştı. Yüksek bir IQ'ya ve mükemmel bir sağlığa sahipti. Jerome "geçersiz" olduğu için, diğer geçersizler gibi sadece en kötü işlerde çalışabilirdi. Çünkü sadece "geçerliler" önemli görevler üstlenebilirler ve arzu ettikleri dalda ilerleyebilirlerdi.

Uzay yolculuğuna olan sevdasından dolayı Jerome, uzay araştırmaları merkezinde temizlik işçisi olarak çalışmaya başladı. Merkezde olmak bile onun rüyasına yakın olmasını sağlıyordu. Temizlik işleri dışında çalışanların hepsi "geçerli" damgası taşıyan kusursuz insanlardı.

Elinde olmadığı halde genetik yapısının mükemmel olmaması, Jerome'un nasıl bir hayat yaşayacağını, hangi mesleği edinebileceğini daha doğduğu günden belirlemişti. Genetik bakımdan mükemmel olanlar güzel bir yaşam sürerken Jerome gibi bu mükemmellikten yoksun olanlar en alt sınıflara itiliyordu.

Yönetmen Andrew Niccol'un 1997 yılında gösterime giren ve genetik mühendisliğinin bizi nasıl bir geleceğe taşıyacağını öngören *GATTACA* filmi işte böyle başlıyordu. Filmin ürpertici yanı ise beyaz perdeye aksettirdiklerinin son derece gerçekçi olmasıydı. Şimdi zamanı geriye çevirelim ve bu uzay çağına benzeyen çağdan 1930'lara geri gidelim.

## Her şey Üstün İnsan Irkı İçin

Takvimler 1930 yılını gösteriyor. Güneşin ilk ışıklarının ABD'nin Virginia eyaletinin güney batısındaki Fırça Dağları'nı aydınlattığı bir sabah. Pastelin değişik renk ve tonlarının birbirine karıştığı bu huzur verici tepelerde eğitim düzeyleri çok düşük olan fakir insanlar, birbirinden uzak serpiştirilmiş, pek çoğunda su ve tuvaletin bulunmadığı evlerde yaşıyorlar. Sanki medeniyet buraya hiç ulaşmamış, ulaşamamış. Virginia'nın gelişmiş bölgelerinde yaşayanlar, onları "dağ insanı" olarak görüyor ve "beyaz çöp" (white trash) diye adlandırıyorlar. Gelişmiş toplumların kolayca kontrol altına aldığı pek çok hastalık bu te-

pelerde hâlâ yaygın. Beslenme yetersizliğinin izleri ilk bakışta görülebilecek kadar bariz. Kendilerine özgü yavaş ve yaygın aksanları, değişik kılık kıyafetleri ile bu insanlar sanki süpergüç ABD'nin vatandaşı değiller. Aralarında kemanı virtüöz düzeyinde çalabilenler var. Hafta sonları bir araya gelip şarkılar söyleyip dans ediyorlar. Kadınlar el ve ev işlerinde son derece yetenekliler. Bu yeteneklerini yüzlerce küçük kumaş parçasını birbirine ekleyerek diktikleri yorgan ve battaniyelerde görmek mümkün. Virginia'nın gelişmiş bölgelerinde yaşayanlar gibi, erkeklerin en çok zaman harcadıkları hobiler geyik ve tilki avına çıkmak veya balık tutmak. Gelişmiş bölge halkı ile paylaştıkları bir diğer ortak yanları ise, çocukları için güzel bir gelecek sağlama ümit ve hayalleri.

Montgomery bölge şerifi, oraya habersiz bir ziyaret yapıyor o gün. Fırça Dağları'nın her iki tarafı yüksek ağaçlarla kaplı, tekerlek izleri dışında yeşil çimenlerin kapladığı patika yolda polis otomobilleri ağır ağır dağa tırmanıyor. Şerif, yetkililer tarafından "uyumsuz" damgası vurulan bu insanları toplamak için orada. O gün bir ailenin altı oğlu alınıp otomobillere bindiriliyor ve sessizce uzaklaştırılıyor. Daha önce şerif bu çocukların kızkardeşlerini, bir defasında da kuzenlerini götürmüş. Zaman içerinde çok sayıda genç bu tepelerden değişik hastane ve merkezlere nakledilmiş. Bunlardan biri de Staunton şehrindeki Western Devlet Hastanesi. Burada normal hastalar yanında akıl hastaları da tedavi ediliyor. Fırça Dağları'nın tepelerinden toplanan genç, hatta çocuk yaştaki kızlar ve erkekler bu tür merkezlerde toplanıyor. Toplanma sebepleri ise devlet yetkililerinin onların genetik olarak yetersiz ve aptal olduklarına, bu nedenle toplumun kalitesini düşürdüklerine, gerizekâlılık hatta yoksulluk genleri taşıdıklarına inanmaları.

Bu yetkililere göre, Fırça Dağı sakinlerinin kötü karakterleri toplumdan elenmeli, onun için çocuk yapmaları önlenmeliydi. Aslında en iyi çözüm ortadan kaldırılmalarıydı. Ancak böyle bir yöntem ülke genelinde halkı ayağı kaldırabileceği için daha akıllıca bir yöntem uygulanmalıydı. Çözüm, onları "kısırlaştır-

mak" oldu. Fırça Dağı sakinleri "uyumsuz" oldukları gerekçesi ile Virginia eyaletince kabul edilmiş bir kanun gereği, sistematik olarak kısırlaştırıldılar. Cerrahın bıçağı altına yatan, henüz onlu yaşlardaki erkek ve kız çocuklar kendilerine ne yapıldığından ve sonuçlarının ne olacağından habersizdi. Bazılarına apandisit ameliyatı oldukları söyleniyor, diğerlerine ise hiçbir bilgi verilmiyordu. Yıllar sonra bu insanlar neden bir türlü çocuk sahibi olamadıklarının ardında yatan acı gerçeği, devlet sırlarını açıklayacak olan araştırmacılar ve reform yanlısı memurlardan öğrendiler.

Virgina'daki Western Hastanesi binlerce insanın kısırlaştırıldığı merkezlerden sadece biriydi. Dağlık yerleşim bölgelerinden, büyük şehirlerin çevresindeki yoksul mahallelerden binlerce çocuk toplanıp kısırlaştırıldı. Beyaz ırktan olanları siyahlar, onları Kuzey Amerika Yerlileri, onları da çingeneler izledi. Yahudiler, saralılar ve şizofreni gibi zihinsel hastalıkları olanlar da kısırlaştırılanlar arasındaydı. Kısırlaştırma operasyonu sadece Virginia eyaleti ile de sınırlı değildi. ABD'nin çok sayıda eyaleti benzer kanunları kabul etti. Kayıtlara göre, yarıdan çoğu Kaliforniya'da olmak üzere, ABD çapında 60 bin kişi kısırlaştırıldı. Elbette bu sadece kayıtlarda olan rakam.

Yoksul kesimlerde bunlar olup biterken, birkaç kilometre ötedeki zengin mahallelerinde durum çok farklıydı. Bu mahallelerden birinde bir grup lise öğrencisi "eugenik" hareketinin, insanların kısırlaştırılmasının ne kadar doğru bir şey olduğunu anlatan "Siyah Leylek" adlı filmi izleyecekti. Aynı çocuklar pazar günü sabahı, biraz da anne ve babalarının zorlaması ile kiliseye gidecek, orada papazın Eugenik Birliği tarafından yazılmış ve ödül almış bir vaazını dinleyeceti. Bu vaazda onlara, üstün ırk oluşturulması için toplumun en üstün erkeklerinin en üstün kadınları ile evlenmesi gerektiği öğretilecekti. Aynı liseden bir grup öğrenci, sağlık bilgisi öğretmenlerinin önderliğinde eyalet fuarını gezmeye gidecekti. Oraya kadar gitmişken öğretmenlerinin tavsiyesi üzerine, aralarında madalya alabilecekler olabileceği düşüncesi ile Eugenik Merkezi'nde değerlendirmeden geçiri-




Halka Eugenik hareketinin gerekliliğini anlatan bir ders

leceklerdi. Ellerinde raporları ve yüzlerinde gülümseme ile merkezin kapısından çıkan, tamamı kuzey Avrupa kökenli bu çocuklar "yaşasın, benim genetik yapım mükemmel" diyerek, sınıf arkadaşlarına gururla üstün sınıfa ait olduklarını bildireceklerdi. Yine aynı öğrenciler, birkaç hafta sonra biyoloji dersinde "eugenik" konusunu işlerken, seçici göçmen uygulamalarının, en alttakilerin kısırlaştırılmalarının ve ırkların birbirinden fiziki olarak ayrı tutulmalarının, üstün Amerikan halkı elde etmek için zorunluluk olduğunu okuyacaklardı.

Bütün bu olanlar "mükemmel ırk" oluşturma hayalleri ile yola koyulan ve "Eugenikçiler" adı verilen toplumun güçlü kesiminin, güçsüzlere karşı açtığı bir savaşın parçalarıydı aslında. İşin ilginç yanı, bu hareketi başlatıp uygulayanlar arasında bilim insanlarının da bulunmasıydı. ABD'de başlayan bu hareket, Rockefeller ve Carnegie gibi zengin Amerikan vakıflarının sağladığı parasal kaynaklarla okyanus ötesine kadar taşındı ve Hitler'in genetikçi doktoru Josef Mengele'ye kadar uzandı. Almanya'daki

uygulamalar, yüz binlerce insanın zorla kısırlaştırılması ve daha sonra da Nazi kamplarında yakılarak tamamen ortadan kaldırılması ile sonuçlandı.

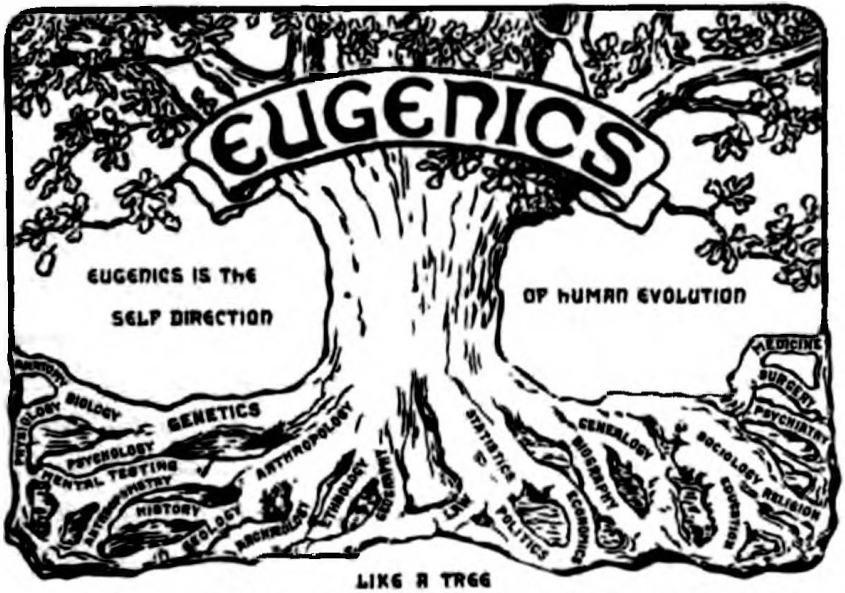
## Eugenikçiler

Amerikan "eugenik" hareketi, iç savaşın (1861-1865) bitiminden hemen sonra ekonomik ve sosyal problemlerin ortaya çıktığı bir dönemde başladı. Endüstrileşme ve tarımda makineleşme sonucu kırsal kesimden büyük şehirlere doğru çok büyük bir göç başlamıştı. Şehirler buna hazırlıksız yakalandı. Göçmenleri barındıracak yeterli sayıda ev yoktu. İşçi haklarını korumak adına kurulan sendikalar da bazı uygulamaları ile çözümün değil, problemin bir parçası oldu. Fiyatlardaki aşırı dalgalanmalar çok sayıda iş yerinin iflasına sebep oldu ve 1873'te başlayan bu kötü gidiş her on yılda bir yaşanan bir ekonomik çöküntü ile devam etti. Toplumun alt seviyesinde yaşayan çoğunluk yaşama savaşı verirken, rahatlık içindeki üst kesimin problemi çok daha farklıydı; alt tabakayı kontrol etme güçlerinin yavaş yavaş ellerinden çıktığını görüp onun endişesini yaşamaya başlamışlardı. Daha da önemlisi, zenginlerin sadece bir veya iki çocukları varken, fakir tabakadaki ailelerin hemen hepsinin çok sayıda çocuğu vardı. Alt tabaka sendikalar oluşturarak zenginlere zorluk çıkarmakla kalmamış, sayıca da onlardan çok daha hızlı bir şekilde artmaya başlamıştı. Bu da, yakında "zengin ve elit" tabakanın sonunun geleceği endişesini doğurmuştu. Bir şeyler yapılmalıydı.

Elit kesim sorunun halledilmesi için, daha önce de sosyal problemlere çözümler üretebilmiş olan üniversitelere döndü. Üniversiteden bir grup bilim insanı, genetiği sosyal problemlerin ana sebebi olarak öne sürdü. Bu grubun karşısında olan ve bu görüşün doğru olmadığını savunan bilim insanlarının söyledikleri pek dikkate alınmadı. Özellikle eugenikçi bilim insanları, yoksulluğun, aptallığın, alkolikliğin, asiliğin, suç işleme potansiyelinin ve hayat kadınlığına eğilimin genetik yapı tarafından belirlendiğine inanıyorlardı. Bu da toplumsal problemlerin kaynağını

ortaya koyuyor ve elit tabaka için hedefi apaçık belirliyordu. Bu özelliklerin en fazla olduğu gruplar güney ve doğu Avrupa'dan gelen göçmenlerdi. İtalyanlar, Ruslar, Polonyalılar ve Yahudiler problem yaratıcı topluluklar listesinin önemli bir bölümünü oluşturdu. Üstün ırk olduklarına inanan ve özellikle kuzey Avrupa kökenli olan zengin ve elit tabakanın, bütün problemlerin kaynağı olarak kuzeyden olmayanları görüyor olmaları elbette tesadüf değildi! Onlara göre sistemli bir şekilde kendilerinden olmayanları yok etmek, sadece kuzeylilerden oluşan mükemmel bir toplum oluşturmak için zorunluluktu. Üniversitelerden bu hareketi destekleyenler de kuzey Avrupa kökenli bilim insanlarıydı. Çözüm açıktı: Kuzey Avrupa kökenli olanlar dışındakilerin genleri bozuktu ve çoğalmaları önlenmeliydi.

Bu akımın temelleri aslında 1883 yılında "eugenik" terimini ilk defa kullanan ve Darwin'in kuzeni olan Francis Galton tarafından atıldı. Ancak Galton, toplumda en yetenekli ve en sağlıklı kişilerin daha fazla çocuk sahibi olmasının teşvik edilmesi gerektiğini savunuyordu. Bu nedenle onun fikirleri "pozitif euge-




Eugenik hareketinin ünlü sembolü Eugenik Agacı

nik hareketi" olarak algılandı. Bir grup elit ise asıl ilerlemenin toplumdan zayıfların elenmesi ile sağlanabileceğine inanıyordu. ABD, Almanya ve İskandinavya'da işte bu "negatif eugenik hareketi" daha fazla destek gördü.

Negatif eugenik hareketinin en önemli iki ismi Charles Davenport ve Harry Hamilton Laughlin idi. Her ikisi de ziraatçıydı ve Mendel'in bitkilerde keşfettiklerine (2. Bölüm) benzer şekilde, insan karakterlerinin de tek bir gen tarafından belirlendiğine inanıyorlardı. Oysa az sayıda da olsa bir grup bilim insanı zekâ ve yetenek gibi karmaşık karakterlerin basit genetikle açıklanamayacağını ve çevre şartlarının çok önemli rolü olduğunu savunuyordu. Fakat bu grup etkili olamadı. Davenport'un "Eugenik: Seçici Çiftleştirme ile İnsan Irkının Islahı Bilimi" isimli kitabı sanki bitki ve hayvan ıslahı için yazılmış havası taşıyordu.

Hapishanelerde başlayan kısırlaştırma hareketi, kalitesiz olan insanların çoğalmasının önlenmesi adı altında kanunlar çıkarılmasına kadar uzandı. 1907 yılında ilk kanun Indiana eyaletinde çıkarıldı ve "kalitesiz" insanların zorunlu olarak kısırlaştırılmasını hükme bağladı. Bunu diğer eyaletler bir bir takip etti. ABD genelinde eyaletlerin yarısı zorunlu kısırlaştırmayı kanunlaştırdı. "Kalitesiz" olarak nitelendirilen erkekler "vazektomi" (sperm kanalının işlevsiz hale getirildiği bir kısırlık ameliyatı) ile kadınlar ise tüplerinin bağlanması ile kısırlaştırıldılar. Eugenik hareketinin öncüleri birkaç nesli içine alan soy kayıtları hazırladılar ve çok geniş veritabanları oluşturarak bu bilgileri biriktirdiler. Çalışmalarını yayımlayarak yaptıklarının doğruluğunu kanıtlamaya çalıştılar. Ancak daha sonraki yıllarda yapılan incelemeler, bilimsel gerçekler olarak sunulan verilerin çoğunlukla sübjektif olduğunu, hayatta olan kişilerle yapılan röportajlar sonucu elde edilen bilgilere dayandığını, dolayısıyla bilimsellikten uzak olduğunu ortaya çıkardı. Ayrıca bu çalışmaları yapanların ırkçı geçmişleri olduğu da gözden kaçmadı. Gösterdikleri istatistikler hep söylediklerini doğruluyor ve toplumdaki bütün problemlerin faturasını "aşağı ırk" olarak belirlenen Güney ve Doğu Avrupa göçmenleri başta olmak üzere, kuzey kökenli olmayanlara

çıkarıyordu. Elde ettikleri veriler görüşlerini desteklemeyince, sonuçlar üzerinde oynayıp yeni bir kılıf buluyor ve istediklerini destekler hale getiriyorlardı.

Birinci Dünya Savaşı sonunda özellikle güney ve doğu Avrupa'dan çok sayıda göçmenin ABD'ye gelmesi, durumu daha da kötüleştirdi. Eugenikçiler, ABD'ye giriş kapısı haline gelen Ellis Adası'nda biriktirilen göçmenler arasında da sistemli bir eleme yaptılar. Psikolog ve öğretmen olan Henry Goddard, daha önce mahkûmların ve kimsesiz yurtlarında kalanların zekâ seviyesini ölçmek için kullandığı "Binet Simon zekâ testini" göçmenler üzerinde de uygulamaya başladı. İngilizce bilmeyen pek çok göçmen İngilizce olan bu testte başarısız olunca, "aptal" olarak damgalanıp ya kısırlaştırma merkezlerine sevk edildi ya da ülkelerine geri gönderildi. Bunların pek çoğu da kaçağı oldukları ülkelerin güvenlik güçlerince öldürüldü ya da hapishanelere gönderildi. 1932 yılında New York'ta üçüncüsü düzenlenen uluslararası "Eugenik" toplantısında, New Jersey eyaleti Essex bölgesi Mental Hijyen Kliniği doktorlarından Theodore Russel Roble, Birinci Dünya Savaşı'ndan sonra zekâ testlerinde düşük puan alan 14 milyon Amerikalının kısırlaştırılması için bir çağrıda dahi bulunmuştu.

Eugenik hareketi özellikle İkinci Dünya Savaşı'nda Almanya'da yapılan soykırım ile büyük oranda son buldu. Tamamen ortadan kalktı diyemiyorum, çünkü hâlâ "eugenik" fikrinin uygulamalarına ait, çok yakın dönemden kalma izlere rastlıyoruz. Örneğin kırılmaz gözlük camının mucidi Robert Graham, elde ettiği servetin büyük bir kısmını 1980 yılında "insan ırkının iyileştirilmesi" yolunda harcamaya karar verdi ve profesörlerden, ödül almış bilim insanlarından aldığını söylediği spermlerle bir sperm bankası oluşturdu. Bu spermler, çocuk sahibi olmak isteyen kadınların hizmetine sunuldu. Programda yer alabilmeleri için bu kadınların hem kendilerinde hem de ailelerinde herhangi bir genetik bozukluk olmaması gerekiyordu. Graham öldüğünde bu şekilde doğan çocukların sayısı 230'a ulaşmıştı. Bu çocukların çoğunluğu gerçekten de okulda başarılı ol-

dular. Graham "süper zekâ yaratamazsınız, ama dünyaya gelme ihtimalini artırabilirsiniz" diyerek, kendisinin de bu işin sadece genlerle bitmeyeceğinin farkında olduğunu belli etmişti. Bu çocuklardan bazılarının biyolojik babalarını arama serüvenleri, Graham'in iddia ettiğinin aksine spermlerin ödüllü bilim insanlarından değil, çoğunlukla ortalama kişilerden geldiği gerçeğini gün ışığına çıkardı.

## Geleceğimizdeki *GATTACA*

Eugenik hareketi şüphesiz tarihin karanlık sayfalarından birini oluşturuyor. Ancak genetik malzemenin ve kalıtımın gölgesine sığınan değişik toplum kesimlerinin veya kişilerin, çıkarları doğrultusunda neler yapabileceğini göstermesi açısından son derece anlamlı. Eugenik hareketi geçmişin bir olayı olmakla birlikte, günümüzü etkileyen ve hatta geleceğimizi de etkileyecek bir oluşum. Şimdiden yaşadığımız bazı olaylar, 21. yüzyılın bu açıdan çok daha büyük problemlere sahne olabileceğini, en azından o potansiyeli taşıdığını gösteriyor. Moleküler yaşam bilimlerinde en önemli hedeflerden biri, doğan her çocuğun gen haritasının doğar doğmaz belirlenmesidir. Bugün yaklaşık yüz bin dolara mal olan bu işlemin fiyatının birkaç yıl içinde bin dolara düşmesi öngörülmektedir. *Yaşamın Sırrı DNA*'nın geri kalan bölümlerinde okuyacağınız gibi, hastalıkların çoğu genetik malzemede meydana gelen anormallikler sonucu ortaya çıkmaktadır. Huntington hastalığı gibi kalıtsal hastalıklar söz konusu olduğunda, doğan bir çocuğun DNA'sına daha doğduğu gün bakarak hangi yaşlarda ne tür bir hastalığa yakalanacağını, hastalığın seyrini ve hatta ne kadar yaşayabileceğini dahi söylememiz artık mümkün. Yine kişinin gen haritasına bakarak kalp ve damar hastalıklarına veya kansere yakalanma riskini büyük bir doğrulukla tahmin edebilmekteyiz. Bu bilgilerin bir an için, örneğin özel sağlık sigortası yapan şirketlerin eline geçtiğini düşünürsek, konunun ciddiyeti kendiliğinden ortaya çıkacaktır. Yaşam boyu ilaç almak ve tedavi görmek zorunda olan milyonlarca insanın sağlık sigortalarının ellerinden alınmaya çalışılacağını veya yeni do-

ğan çocuklar için yapılan sağlık sigortası başvurularının, ileride yakalanacakları hastalıklar gerekçesiyle reddedileceğini şimdiden öngörmek sanırım hiç de abartı olmayacaktır. Diğer yandan özel şirketler, çalışanlarının seçiminde kişilerin genetik bilgilerini kullanmak isteyeceklerdir. Bu tür uygulamalar şüphesiz bizi gelecekte *GATTACA* günlerine taşıyacaktır.

Bu bölümün başlangıcında okuduğunuz Jerome ve Anton'un hikâyesi şimdilik bir senaryo ise de çok büyük bir olasılıkla gelecekte olacakları yansıtıyor. Günümüzde yaygın olarak uygulanan ve amniyosentez adı verilen bir testle, ana rahminden alınan sıvıda yüzen ve embriyodan kopmuş olan hücrelerin DNA'ları analiz edilerek, doğacak çocuğun sınırlı sayıda da olsa bazı hastalıklar açısından sağlıklı mı yoksa sorunlu mu olacağı belirlenebilmektedir. Anormallik tespit edilirse, hamileliğin devam ettirilip ettirilmeyeceği kararı müstakbel anne ve baba adayına bırakılır. Sağlıklı çocuk beklentisi içinde olan pek çok anne ve baba adayı, yıllar sürebilecek hasta bakımını göze alamayarak hamileliği sonlandırmaktadır.

Gen tedavisinin ana amacı hastalıklara neden olan genetik bozuklukların düzeltilmesidir. Ancak teorik olarak gen tedavisi normal özelliklerin iyileştirilmesi için veya ortalamanın üzerinde özelliklere sahip olmak amacıyla da kullanılabilir. Nitekim sporcuların performans artırıcı illegal ilaçlar almak yerine, tanısı çok daha zor olacak gen tedavi yöntemlerine yönelecekleri yönünde ciddi kaygılar var. Sadece belli gelir düzeyine ulaşmış insanların yaptırabildiği estetik ameliyatlara olan talebe bakılırsa, üstün özellikler elde etmek için DNA'sında değişiklik yaptırmak isteyecek çok sayıda insan olması da kaçınılmaz gibi görünüyor. Genlerdeki bozuklukların düzeltilmesi ve daha üstün özellikler kazanmak amacıyla genetik malzemeyle oynanması, toplumdaki sınıflararası dengesizliği kamçılayarak alt ve üst sınıflar arasındaki uçurumu daha da derinleştirebilecektir. Dolayısıyla olağanüstü bir güce ve potansiyele sahip olan genetik mühendisliğinin toplumun tümünü içine alacak şekilde ve doğru olarak kullanılması, kanun ve yönetmeliklerle garanti altına alınmalıdır.

Şimdi gelin birlikte genetik biliminin tarihi gelişimine, bugünkü düzeyine ve geleceğimizi şekillendirmekte olan genetik mühendisliği çalışmalarına göz atalım.

II. Bölüm

# Ölümsüz Sarmal

Tarih boyunca, çocukların hem birbirlerine hem de annelerine ve babalarına benzemeleri hep merak konusu olmuştur. Her defasında taze bir merak uyandıran bu ilginç benzerlikler, sadece anne baba ve çocuklar arasında değil akrabalık ilişkilerinde, hatta ırk veya ulus boyutlarında da kendini gösterir. Benzerlik düzeylerine bazen şaşırsak da, çocuklarda ebeveynlerinin veya atalarının özelliklerini gözlemlemek aslında beklediğimiz bir şeydir; hatta kuşaklar arasında bu özelliklerin aktarımını sağlayan "canlı bir mekanizma" olduğundan da hiç şüphemiz yoktur. Bireyler yaşar, ölür; fakat onlarda kendini gösteren özellikler, nesilden nesile aktarılan bu "canlı mekanizma" sayesinde kendini ölümsüz bir biçimde devam ettirir. Bu mekanizmanın bitkilerde ve hayvanlarda da var olduğunu gören insanoğlu, istediği karaktere sahip bitkilere ve hayvanlara çoğalma şansı vererek sonuçta istenilen özellikler yönünde ıslah edilmelerini sağlamıştır.

Bilimsel kaynakların çoğu, MÖ 384-322 yılları arasında yaşamış olan Aristoteles'in kalıtımın ruhsal veya psikolojik bir olay olmadığını, anne ve babadan fiziki yollarla aktarıldığını bildirerek kalıtımın doğasına ilk işaret eden kişi olduğunu gösteriyor. Bununla beraber insanlar arasında kalıtım konusundaki bilincin çok daha eski tarihlere dayandığına dair deliller var. Örneğin Aristoteles'ten yaklaşık 600 yıl önce yaşamış olan Hazreti Musa'nın kitabı Tevrat'ta "dayısında kanama hastalığı olan erkek çocuğu sünnet etmeyiniz, çünkü onda da kanama hastalığı olabilir" uyarısına rastlıyoruz. Bu gerçek, kalıtımının insan sağlığı için ne kadar önemli olduğunun asırlar boyu bilindiğine önemli bir delil teşkil eder.

Karakterlerin anne ve babadan çocuklara, ebeveyn bitki ve hayvandan yeni nesillere aktarıldığı binlerce yıldır bilinmesine rağmen kalıtımın mekanizması ancak 19. yüzyılda çözülebildi.

## Mendel ve Bezelyeleri

Günümüzde Çek Cumhuriyeti olarak bilinen topraklarda, Brno şehrinde yaklaşık 150 yıl önce yaşamış olan Mendel adında bir rahip, bilimsel yöntem kullanarak kalıtımın fiziksel esaslarını ortaya koyan ilk çalışmayı yaptı. Mendel, manastırın bahçesinde dolaşırken gördüğü bütün canlıları dikkatle izliyor ve notlar alıyordu. Çok iyi bir gözlemciydi. Özellikle bitkiler ve meteorolojik olaylar dikkatini çekiyordu. Her iki konuda da iyi bir gözlemci olarak bulgularını kayda geçiriyordu. Uzaktan hep aynı görünen bezelyeleri yakından incelediğinde, farklı özellikleri olduğunu keşfetti. Bezelyeler arasında melezlemeler yaparak saptadığı bu fiziki özelliklerin gelecek kuşaklara nasıl geçtiğini izledi.

Mendel elde ettiği sonuçları ilk defa 1865 yılında, Doğa Bilimleri Derneği'nin aylık toplantısında diğer bilim insanlarına sundu. Sunumunda, karakterlerin belli "faktörler" tarafından belirlendiğini ve bu faktörlerin ebeveynlerden çocuklara aktarıldığını açıklıyordu. Mendel çalışmalarını detaylı bir şekilde aynı

kuruluşun dergisinde "Bitki Hibritleri Üzerine Araştırma" başlığı altında yayımladı. Ancak, çalışmasının bilim dünyasında ilgi ile karşılanacağını beklerken, büyük bir düş kırıklığına uğradı; bilim insanları onun bulgularına uzun süre inanmadılar. Bilim dünyasının böyle beklenmedik bir tavır almasının nedeni, aslında Mendel'in açıklamalarının devrin anlayışının ötesinde olmasıydı. Bilim tarihine bakılırsa, çoğu büyük keşfin o günün anlayışına uymadığı gerekçesi ile reddedildiği görülür. Zamanın bilim insanları gerçek değerini anlamamışlardı, ama Mendel'in çalışmaları gerçekten bilimsel esaslara dayanıyordu. Mendel, iddia ettiği gibi, kalıtımın mekanizmasını çözmüştü.

Mendel'i zamanın biyologlarından farklı kılan, biraz da almış olduğu fizik eğitiminin etkisi ile işi rakamlara dökmesi oldu. Her bir tohumdan meydana gelen bezelyeleri saydı ve belli kuralların işlediğini, yani kalıtımın beklenen oranları kanıtlayacak bir kural dahilinde işlediğini buldu.

Mendel'in kalıtım konusunda yaptığı bu mükemmel buluş, aslında onun bir seri başarısızlıkla geçen yaşamında belki de bir dönüm noktası olacaktı. Daha önce papaz olarak başarısız olunca öğretmenliği denemişti. Bir süre yedek öğretmenlik yaptı. Öğrencileri üzerinde iyi bir izlenim dahi bırakmıştı; ancak asli öğretmenlik alabilmesi için yeterlik sınavını geçmesi gerekiyordu. Ne yazık ki sınavda geçerli puan alamadı. Babası, sınavı geçmesini kolaylaştıracağı düşüncesi ile onu dersler almak üzere Viyana Üniversitesi'ne gönderdi. Mendel özellikle fizik derslerinde başarı gösterdi, ancak bütün çabalarına rağmen yeterlik sınavını bir türlü veremedi.

Babasının tavsiyeleri üzerine Mendel bu defa, ismini tarihe yazdıracak olan genetik çalışmalarına başladı. Şanssızlığı yakasını burada da bırakmadı. Bilim insanları onun bulgularına inanmamışlardı. Son çare olarak, saygı duyduğu ve zamanın önemli akademisyenlerinden Karl Nagel'e yazmaya karar verdi; ona bulduğu sonuçları anlatan bir mektup yazdı. Nagel'in konuya ilgi göstereceğini ve kendi çalıştığı bitkilerde Mendel'in keşfettiği kuralların işlerliğini kontrol edeceğini düşünmüştü. Nagel ise

aksine, biraz da Mendel'i küçümser bir tavırla, üzerinde çalıştığı bitki tohumlarından bazılarını Mendel'e gönderip ona deneylerini bu tohumlarla tekrarlamasını tavsiye etti. Mendel'in şanssızlığı bir defa daha kendini göstermişti. Nagel'in üzerinde çalıştığı sarıçiçekli yaban otunun özellikleri, maalesef tek değil birkaç genin etkisi ile ortaya çıkıyordu. Bunun anlamı, bu özelliklerin, Mendel'in bezelye çalışmasında üzerinde durduğu ve tek genin idare ettiği özelliklerden farklı bir kalıtım izlediğiydi. Mendel'in başlangıçta rastlantıyla da olsa bezelyeleri seçmiş olması, işini çok kolaylaştırmıştı. Çünkü seçtiği karakterler tek bir gen tarafından idare ediliyordu.

Mendel uzun bir süre Nagel'in gönderdiği tohumlarla çalıştı, fakat beklediği sonuçları bir türlü alamadı. Çünkü bezelye çalışmalarında ortaya çıkan kural, Nagel'in sarıçiçekli yaban otuna uymamıştı. Hayal kırıklığı içindeki Mendel emeklerinin boşa gittiğini düşünerek genetik çalışmalarına bir daha dönmemek üzere veda etti.

Mendel'in bezelyelerde elde ettiği bulgular, yayımlandığı 1866 yılından 1900 yılına kadar bilim çevrelerinde pek dikkate alınmadı. 1884 yılında 61 yaşındaki Mendel, layık olduğu takdiri göremeden, kalp ve böbrek yetmezliğinden hayata veda etti.

Mendel'in ölümünden 16 yıl sonra, yani 1900 yılında, üç araştırmacı birbirinden habersiz olarak çok büyük bir keşif yaptıkları düşüncesi ile aynı sonuçları bulup yayımlayınca, Mendel'in kendilerinden 34 yıl önce kalıtımın mekanizmasını açıklamış olduğunu öğreneceklerdi.

Gelin şimdi birlikte Mendel'in çalışmalarına biraz daha yakından bakalım.

Yetişmelerinin kolaylığı ve bazı karakterlerin birbirinden farklılık göstermesi nedeniyle, Mendel çalışmalarını bezelyeler üzerinde yaptı. Bir diğer kolaylık ise bu özelliklerin nesilden nesile aktarılırken kolayca takip edilebilmesiydi. Bezelyeler çiçek açtıklarında, eğer herhangi bir müdahale olmazsa kendi kendilerine yani kendi polenleri ile döllenirler. Bezelye çiçeği yakından incelenirse, polenlerin (erkek üreme hücresi) oluştuktan sonra

çiçeğin içine düştüğü gözlenir. Çiçeğin tabanında, polenlere göre biraz daha geç olgunlaşan yumurtalar (dişi üreme hücresi) bulunmaktadır. Dişi üreme hücreleri de olgunlaştıklarında "başlarına düşmüş" ve beklemekte olan polen hücreleri ile döllenir.

Mendel, farklı bezelye türleri arasında döllenmeyi sağlamak için henüz dişi üreme hücrelerinin olgunlaşmadığı, fakat polenlerin olgunlaştığı bir dönemde, bir bitkinin polenlerini kesip polenleri kesilip alınmış başka bir bitkiye aktarıyor, böylece çaprazlama döllenmeyi gerçekleştiriyordu. Diğer bir deyişle polenleri bitkiler arasında taşıyarak, iki farklı bezelye türü arasında doğal şartlarda gerçekleşmeyen döllenmeyi sağlamış oluyordu.

Biraz önce bahsettiğim gibi, bezelye türleri arasında bariz farklılıklar vardır. Örneğin renk açısından değerlendirdiğimizde bazılarının sarı, bazılarının yeşil olduğunu görürüz. Bu şekilde ölçülebilen ve tanımlanabilen özelliklere "fenotip" adını veriyoruz. Mendel'in üzerinde çalıştığı yedi fenotip şöyleydi:

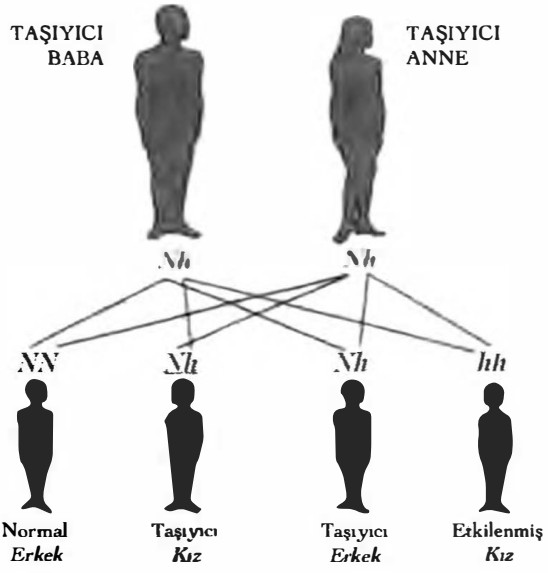
Çiçeğin pozisyonu (tepede veya yanda)
Bitkinin uzunluğu (kısa veya uzun)
Bezelye dış kabuğunun şekli (düz veya kırışık)
Kabuk rengi (yeşil veya sarı)
Bezelye tanelerinin şekilleri (yuvarlak veya buruşuk)
Tane rengi (yeşil veya sarı)
Tohum kabuk rengi (beyaz veya renkli)

Her bir bezelye bitkisi kendi kendine döllendiği için genetik olarak saftır, yani meydana gelecek yeni nesillerin hangi özellikleri taşıyacağı bellidir. Yeşil tohumlu bezelyelerden her zaman yeşil tohumlu, sarı tohumlu bezelyelerden ise sadece sarı tohumlu bezelyeler elde edilir. Bu da tohum rengini belirleyen tek bir gen olduğunu ve bu genin, rengin sarı veya yeşil olmasını belirleyen iki farklı yapıda olabildiğini göstermektedir. Eğer sarı renk genini S harfi ile gösterirsek, sarı bezelyede iki S geni (SS) var demektir. Bunlardan biri (S) polen hücresinden diğeri (S) ise yumurta hücresinden gelecektir. Bir genin farklı formlarına "alel"

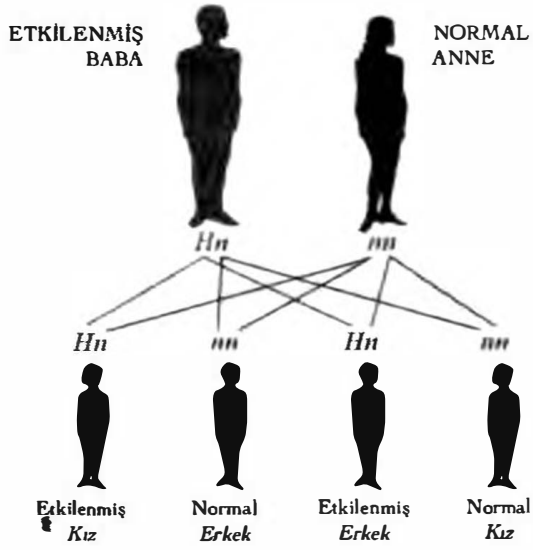
adını veriyoruz. Bu örnekte bezelye renk geninin iki alelinden biri (S) sarı rengi kodlarken, diğer aleli (s) yeşil rengi kodlamaktadır. Tek bir gen dikkate alındığında iki alele birlikte "genotip" adını veriyoruz. Örneğimizde renk geninin iki aleli (S=sarı ve s=yeşil) ve bu alellerin de oluşturabileceği üç farklı kombinasyon yani genotip vardır. Bunlar SS, Ss ve ss'dir.

SS ve Ss genotipleri sarı, ss genotipi ise yeşil renkli bezelye ortaya çıkarır. Bunun nedeni, sarı ve yeşil renk genleri arasındaki ilişkidir.

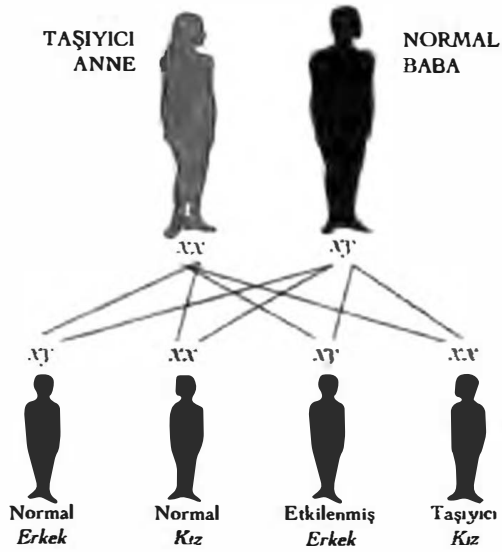
Çocukların genellikle anne ve babanın özelliklerinin bir karışımına sahip olduklarını biliyoruz. Bezelyelerde de böyle bir karışım söz konusu olsaydı, sarı bezelye ile yeşil olanın melezlenmesinden, ikisinin ortası "sarı-yeşil" bezelyelerin çıkması beklenirdi. Oysa Mendel'in sarı ve yeşil bezelyeler arasında yaptığı çaprazlamaların hepsi sarı renkli bezelyeler üretmişti. Mendel'in üzerinde çalıştığı diğer özelliklerde de aynı durum söz konusuydu. Aynı özelliğin farklı formları birbirine karışmıyordu. Çaprazlama sonucu ortaya çıkan bezelyelerin hepsi, ebeveynlerden sadece birinin özelliğine sahipti. Kırışık ve düz kabuklu bezelyelerin çaprazlanması ile hep düz kabuklu bezelyeler; yeşil ve sarı tohumlu bezelyeler çaprazlanınca hep sarı; uzun ve kısa bezelyeler çaprazlanınca hep uzun; yan çiçekli ve tepede çiçekli bezelyeler çaprazlanınca hep yan çiçekli bezelyeler ortaya çıktı. Mendel bu gözlemleri sonucunda söyle bir yargıya vardı: Aynı özelliği belirleyen faktörler karışmadan bir araya gelebilirler ve hangisinin baskın olacağı, o özelliğin "dominant" (baskın) veya "resesif" (çekinik) olmasına bağlıdır. Örneğin sarı ve yeşil renkli bezelyelerden hep sarı renkli bezelyelerin meydana gelmesi, sarı rengin baskın, yeşil rengin ise çekinik olduğunu göstermektedir. Böyle olunca SS ve Ss genotipine sahip bitkiler, S alelinin baskın olması nedeni ile hep sarı olacaktır; "ss" genotipine sahip bitkiler ise çekinik özellik olan yeşil rengi ortaya çıkaracaklardır. Mendel ayrıca, baskın özelliğin ortaya çıkması için sadece tek bir baskın faktöre ihtiyaç varken (biri S iken ikinci alelin S veya s olması sonucu değiştirmeyecektir ve tohumlar sarı olacaktır),




Resesif kalıtım: Anne ve baba bozuk geni taşımalarına rağmen sağlıklı geni de taşıdıkları için hastalıktan etkilenmezler. İki bozuk gen bir araya gelince (*hh*) hastalık ortaya çıkar.




Dominant kalıtım: Tek bir genin bozuk olması (*H*) hastalığın ortaya çıkması için yeterlidir. Doğacak çocuğun hastalıktan etkilenme ihtimali % 50'dir.




X kromozomuna bağlı kalıtım: X kromozomu üzerindeki genlerden biri bozuk olsa da (X) normal olan gen annede (XX) hastalığı önler. Fakat erkekte tek bir X kromozomu olduğu için (XY) hastalık ortaya çıkar. Bozuk geni taşıyan annenin erkek çocuklarının hastalığıa yakalanma riski % 50'dir. Kız çocukları ise % 50 ihtimalle anneleri gibi taşıyıcı olacaktır.

çekinik karakterin ortaya çıkması için iki çekinik faktöre (ss) ihtiyaç olduğunu açıklıyordu. Yani eğer S ve s bir arada ise sonucu büyük S belirliyordu. s'nin etkisini gösterebilmesi için yanında "S" değil, "s" olmalıydı.

Özetleyecek olursak, Mendel'in bu çalışmalarıyla ortaya çıkan sonuçlar şunlardı:

1. Değişik özelliklere sahip bezelyeler çaprazlandığında ortaya çıkacak bezelyelerin olası farklı özelliklerinin sayısı belirlenebilir. Çünkü her bir özelliği belirleyen tek bir gen vardır ve bu genin iki ayrı formu bulunmaktadır.

2. Genler baskın veya çekinik olarak işlev görürler. Bu bulgu, daha önce gözlemlenen ama bir türlü anlam verilemeyen birçok özelliğin mekanizmasını da açıklamış oldu. Örneğin, bazı karakterler ilk nesil bezelyelerin hemen hemen hepsinde ortaya çıkıyordu. Mendel'in çalışmaları, böyle bir kalıtım biçimini takip eden özelliğin baskın olduğunu ortaya koydu. Bazı özellikler ise

nesil atlıyor ve çok daha düşük sıklıkla ikinci nesilde ortaya çıkıyordu. Bu şekilde kalıtılan özelliğin çekinik özellik olduğu ortaya çıktı. Şimdi bunun nasıl işlediğini bir örnekle görelim.

Sarı (SS) ve yeşil (ss) renkli saf bezelyeler çaprazlandığında genler düzeyinde söyle bir aktarım söz konusudur: Sarı bezelyenin polenleri tek çeşit gen taşıyacaktır (S). Aynı şekilde yeşil bitkinin dişi hücreleri de tek bir çeşit gen taşıyacaktır (s). Bunların çaprazlanması ile, diğer bir deyişle bu iki çeşit alelin bir araya getirilmesi ile oraya çıkacak bitkilerin hepsi Ss genotipine sahip olacaktır. Renk geninin S aleli (sarı), yeşil renk aleli olan s'den baskın olduğu için birinci kuşağın bütün bitkileri sarı olacaktır.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ebeveyn | SS | X | ss |
| | (Sarı) | X | (yeşil) |
| eşey hücresi | S | | s |
| Birinci kuşak (F1) | | Ss | |
| | | (Sarı) | |

Eğer birinci kuşakta ortaya çıkan bezelyeleri kendi aralarında çaprazlarsak, ortaya çıkacak bitkilerden yaklaşık % 25'inin yeşil ve yaklaşık %75'inin ise yine sarı olduğunu görürüz. İlk kuşakta sarı renk geninin (S) baskınlığı nedeni ile etkisiz hale gelmiş olan yeşil renk genlerinin ikisi bir araya geldiği için (ss) yeniden yeşil renkli bitkiler ortaya çıkacaktır. Böylece çekinik olan özellik bir kuşak atlayıp ikinci kuşakta yeniden ortaya çıkmıştır.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ebeveyn | Ss | X | Ss |
| | (Sarı) | X | (Sarı) |
| eşey hücresi | S s | | S s |
| İkinci kuşak (F2) | SS | Ss | ss |
| | (Sarı) | (Sarı) | (yeşil) |
| Oran | % 25 | % 50 | % 25 |

| | |
|---|---|
| Sarı bitkiler | % 75 (% 25 + % 50) |
| Yeşil bitkiler | % 25 |

Bildiğimiz bir örnek olması bakımından, burada albinoluğu ele alabiliriz. Saçlarda ve deride renk maddesinin eksikliği sonucu ortaya çıkan albinoluk, örneğimizdeki yeşil renk geni gibi çekinik kalıtım yolu takip eden bir özelliktir. Bir kişinin albino olabilmesi için, bu genin çekinik formunun hem anneden hem de babadan gelerek o bireyde birleşmesi gerekmektedir. Anne ve babanın her ikisi de bir normal, bir de albinoluk geni taşıdıkları için "taşıyıcıdır" ama kendilerinde genin normal ve baskın (dominant) türü bulunduğundan albino değillerdir. Ancak çocuklardan bir veya birkaçında tamamen rastgele biçimde iki albinoluk geni (biri anneden biri babadan) bir araya gelince albinoluk ortaya çıkacaktır.

## Genetik Malzeme: Genler, Kromozomlar

Mendel'in çalışmaları kalıtımın fiziksel "faktörler" tarafından idare edildiğini gösteriyordu. Peki, bu faktörlerin yapısı neydi?

Aradan geçen yıllarda gerçekleşen teknolojik gelişmeler, bu sorunun da cevaplanmasını sağlayacaktı. Bu gelişmelerden biri beklenmedik bir daldan, tekstil endüstrisinden geldi. Tekstilde kullanılmak üzere geliştirilen yeni boyalardan bazıları biyolojide kullanım alanı buldu. Boyalar hücrelerin alt yapılarını boyayarak birbirlerinden ayırt edilmelerini, hücre çekirdeği içinde bulunan ve özellikle hücre bölünmesi sırasında daha da belirgin hale gelerek uzun yün yumağını andıran yapıların keşfini sağladı. Yumak şeklindeki bu yapılar, "renkli parçalar" anlamına gelen eski Yunanca "kromozom" kelimesi ile adlandırıldı. Mikroskop yapımında, özellikle merceklerin yapımında sağlanan ilerlemeler de biyolojik bilimlerin gelişiminde anahtar rol oynadı.

Mendel'in "faktör" dediği ve günümüzde "gen" olarak adlandırdığımız fiziki birimler ile kromozomlar arasındaki ilginin kurulması 1902 yılına rastladı. Atlas Okyanusu'nun iki yanında, birbirinden tamamen habersiz olarak aynı konu üzerinde çalışan iki ayrı araştırmacı, kromozomlarla Mendel'in bahsettiği faktörlerin büyük bir benzerlik gösterdiğinin farkına vardı. Colombia Üniversitesi'nde tıp öğrenimi gören Walter Sutton ABD'de,

Theodor Boveri isimli araştırmacı ise Almanya'da eşzamanlı olarak genlerle kromozomların aynı yapılar olduğunu keşfettiler. Bu bilim insanları hücreleri gelişmiş mikroskoplarla incelediklerinde, hücre bölünmesi sırasında kromozomların hücrenin ekseninde çifter çifter ve karşılıklı dizildiğini gördüler. Bu, Mendel'in faktörlerin hareketleri hakkında söylediklerine tıpatıp uyuyordu. Her iki araştırmacının da gözlemlediği bir başka şey, üreme yani eşey hücrelerinin bu konuda farklı davrandığıydı. Eşey hücrelerin merkezinde karşılıklı dizilen kromozomların yarısı hücrenin bir kutbuna, yarısı da diğer kutba taşınıyordu. Daha sonra, hücre ortadan bölünerek iki yavru hücre oluştuğunda kromozomların yarısı bir hücrede, yarısı ise diğer hücrede kalıyordu. Bu da Mendel'in anlattığı gibi, eşey hücrelerinde (yumurtada ve spermde) kromozom sayısının yarıya indiğini ve kromozomların daha sonra oluşacak yeni canlıda yeniden bir araya geldiğini ispatlıyordu.

İnsan hücresi ve çekirdekteki kromozomlar boyandığında 46 adet kromozom görülür. Bu kuralın dışında kalan tek hücre tipi, üreme yani eşey hücreleri adını verdiğimiz, erkekte "sperm" kadında ise "yumurta" hücreleridir. Bu hücrelerde kromozom sayısı yarıya inmiştir, yani her hücre 23 kromozom taşır. Üreme hücrelerinde kromozom sayısının yarıya inmiş olması, doğacak çocuğun kromozom sayısının 92 değil anne ve babası gibi 46 olmasını sağlar. "Gen Avı: Hastalık Genlerinin Keşfi" bölümünde göreceğimiz gibi, kromozom sayısının 46'dan sapması çok ciddi anormalliklere neden olur, hatta ölümle sonuçlanır.



Hepimiz annemizden ve babamızdan gelen 46 adet kromozom taşımaktayız.

Kromozomların yapısı çok daha sonra çözülebildi. İlk olarak kromozomların bir çeşit nükleik asitten (Deoksiribo Nükleik Asit, yani DNA) meydana geldiği bulundu. DNA'nın varlığı ve yapısı çok daha önceleri de biliniyordu. Ancak yapısının çok basit olması, DNA'nın ve kromozomların genetik malzemenin taşıyıcıları değil hücrenin yapısal unsurları olduklarının düşünülmesine sebep olmuştu. Çünkü canlılardaki olağanüstü çeşitliliği ve karmaşıklığı kodlayacak molekülün veya yapıtaşımn da karmaşık olması beklenirdi. Oysa DNA'nın yapısı çok basitti. Sadece dört farklı bazdan oluşuyordu: adenin, guanin, sitozin ve timin. Ayrıca bu dört molekül yapı olarak da birbirlerine benziyordu. Bu durum, olağanüstülük beklentilerini pek karşılamamıştı; bu kadar basit bir molekül hayatın kodlayıcısı olamazdı. Bu görüş nedeniyle bilim insanları DNA'nm yaşamın sırrı olduğunu görmekte gecikip kalıtımın temelini teşkil eden molekülün veya moleküllerin neler olduğunu araştırmaya devam ettiler. Burada belirtmeden geçemeyeceğim; bilimde önemli keşifler yapabilmek için önyargılardan uzak ve alışılmış kalıplar dışında düşünebilmek gerekir.

## Kalıtımın Molekülü Deoksiribonükleik Asit (DNA)

Kalıtımı taşıyan molekülün yapısı hakkında ilk veri 1928 yılında, İngiliz ordusunda çalışan Frederick Griffith adındaki bir sağlık teknisyeninin çalışmaları sonucu elde edildi. Griffith zatürreye (akciğer ihtihaplanması-pnömoni) sebep olan *Streptococcus pneumoniae* adlı bakteri tipleri üzerinde çalışıyordu. Amacı bu bakterilere karşı bir aşı geliştirmekti. Bilindiği gibi günümüzde kullanılan aşıların çoğu, söz konusu hastalığa neden olan mikroorganizmanın ölü veya gücü çok azaltılmış formundan oluşur. Bu mikroorganizmaların vücuda verilmesi ile bağışıklık sistemi harekete geçer ve onları yok edecek antikorların üretimi başlar. Böylece vücut, daha sonra bulaşacak mikroorganizmaları ortadan kaldıracak silahlarla donanmış olur. Griffith çalışmaları sonucunda aşı geliştiremedi, ama kalıtımın sırrının çözülmesinde çok önemli rol oynayacak bir gerçeği keşfetti. Şimdi birlikte bu önemli fakat çok basit çalışmanın nasıl yapıldığını görelim.

Griffith iki bakteri tipi yalıttı ve şekillerinden dolayı birine S (İngilizce'de "düzgün-pürüzsüz" anlamına gelen *"smooth"* kelimesinin baş harfi) tipi, diğerine de R ("pürüzlü" anlamındaki *"rough"* kelimesinin baş harfi) tipi adını verdi. Çünkü bu bakteriler besiyerinde büyütüldüklerinde, biri düzgün (S) diğeri pürüzlü (R) bir yüzey oluşturuyordu. Griffith bu iki bakteri tipini ayrı ayrı farelere enjekte etti. R tipini enjekte ettiğinde, farelerde akciğer iltihaplanması olmadı. O halde R tipi zararsızdı. S tipi bakterileri enjekte ettiğinde ise farelerin ölümüne neden olan akciğer iltihabı oluştu. Griffith bu gözlemle S tipinin hastalık yapıcı olduğuna karar verdi.

Deneylerinin ikinci aşamasında Griffith yüksek sıcaklıklarda ısıtarak öldürdüğü S tipi bakterileri farelere enjekte etti. Farelerin sağlığı bozulmadı ve yaşamlarına devam ettiler. Öldürücü S tipi bakteriler, ısı etkisiyle hastalık yapma özelliklerini kaybetmişlerdi. Griffith bu sefer ölü S tipi bakterileri hastalık yapmayan R tipine karıştırdıktan sonra karışımı farelere enjekte etti. Fareler yeniden zatürreye yakalandı. Bu sonuç, hastalık yapıcı etkenin, öldürülmüş olan S tipinden bir şekilde R tipine geçtiğini ve onu hastalık yapıcı hale dönüştürdüğünü gösteriyordu. Bir diğer deyişle, ısı muamelesi S bakterisini öldürdüğü halde hastalık yapıcı etkeni etkilememiş ve bu etken R bakterisine geçerek onu hastalık yapıcı hale dönüştürmüştü. Griffith bununla da kalmayıp hasta olan hayvanların kanından yalıttığı, değişime uğramış R tipi bakterileri çoğalttı ve bunları tekrar farelere enjekte ettiğinde yine hastalığa sebep olduklarını gördü. Griffith'in çalışmaları sonucunda hastalık yapıcı etkenin bir bakteriden diğerine aktarıldığı ispatlanmış oluyordu, ama hâlâ etkenin yapısı bilinmiyordu.

1940'lara gelindiğinde bilim dünyasında kalıtımın proteinlerce yönetildiğine inanılıyordu. Bu inanış 1944 yılında Oswald Avery adlı mikrobiyologun çalışmaları ile değişmek zorunda kalacaktı. Rockefeller Enstitüsü'nde çalışan Avery ve arkadaşları bir seri deney sonucunda, Griffith'in deneylerinde ölü S tipi bakteriden R tipine geçerek onu hastalık yapıcı hale getiren molekülün aslında protein olmadığını buldular.

Isının bakteriyi öldürdüğünü ama hastalık yapıcı etkeni öldürmediğini gören Avery, önce ölü bakterilerin kalıntısını proteinleri parçalayan enzimlerle muamele etti. Bu bakterileri hastalık yapmayan R tipi ile karıştırıp enjekte ettiğinde yine zatürre oluştu. O halde ölü S tipinden R tipine geçerek onu hastalık yapıcı hale dönüştüren etken protein olamazdı. Aynı deneyi, diğer grup molekülleri parçalayan enzimleri kullanarak da tekrarladı. Bunlardan biri, yapı olarak DNA'ya çok benzeyen RNA'yı parçalayan enzimdi. RNA'nın parçalanması da sonucu değiştirmedi ve fareler yine zatürreye yakalandı. Hastalık yapıcı etken RNA da değildi. Avery deneyi bir kez de DNA'yı parçalayan enzimleri kullanarak tekrarladığında beklediği sonucu elde etti. Bu defa fareler zatürreye yakalanmadı. Bu bulgu, hastalık yapma özelliğini bakteriler arasında taşıyan molekülün DNA olduğunu ispatlıyordu.

Avery ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlar bilim dünyasında hemen kabul görmedi. Dört farklı baz, şeker molekülü ve fosfat atomundan başka bir şey olmayan DNA'nın, canlılarda görülen çeşitliliği sağlayacak karmaşıklıktan yoksun olduğu görüşü bir süre daha bilim insanlarını meşgul etti. Çoğunluk, genetik malzemeyi DNA'nın değil ondan çok daha karmaşık olan protein moleküllerinin taşıdığına inanmaya devam etti. Bu görüşte olanlardan biri de, Avery'nin kendi çalışma arkadaşlarından protein kimyacısı Alfred Mirsky idi. Rockefeller Enstitüsü'nde Mirsky ve onun gibi düşünenler ağır bastı ve Avery yaş haddi bahane gösterilerek emekliye ayrılmak zorunda bırakıldı. Avery'nin keşfi aslında ona Nobel Ödülü'nü kazandıracak bir keşifti, ama Avery ödül alamadan 1955 yılında hayata veda etti. Yıllar sonra Nobel Komitesi'nin arşivleri halka açıldığında, Avery'nin Nobel Ödülü'nü almasına, Norveçli bir protein kimyacısı olan Einer Hammarstan'ın engel olduğu ortaya çıkacaktı. Hammarstan, DNA'nın keşfinden sonra bile Avery'nin Nobel'i almasına hep karşı çıkmıştı. Avery birkaç yıl daha yaşasaydı belki ödülü almış olacaktı. Çünkü sonraki yıllarda onun deneylerini tekrar eden araştır-

macılar aynı sonuçları bulunca, Avery'nin bulgularının doğruluğu inkâr edilemez oldu.

Mendel'in "faktör" olarak adlandırdığı ve özelliklerin kuşaklar arasında iletimini sağlayan yapının DNA olduğu artık kabul edilmişti, ama DNA'nın yapısı hâlâ bilinmiyordu. Bu konuda önemli adımlardan biri, Alexander Todd isimli kimyagerin DNA'nın bazları arasındaki kimyasal bağlantının yapısını çözmesi oldu. Yine o sıralarda, aslen Avusturyalı olan, daha sonra ABD'ye göç etmiş Erwin Chargaff, Colombia Üniversitesi'nde geliştirilen yeni bir teknikle değişik organizmaların DNA yapılarını inceliyordu. Farklı organizmaların DNA yapısını karşılaştırdığında, DNA'yı oluşturan bazlar arasında her zaman aynı oranın geçerli olduğunu buldu. Hangi organizmadan gelirse gelsin adenin bazlarının sayısı her zaman timin bazlarının sayısına, guanin bazlarının sayısı da sitozin bazlarının sayısına denkti. Ancak bazı organizmalarda adenin ve timin, bazılarında ise guanin ve sitozin daha fazlaydı. Chargaff'ın bu gözlemi, bazlar arasındaki ilişkiyi ortaya koymanın yanı sıra farklı organizmaların DNA'larının birbirlerinden farklı olduğunu da gösteriyordu.

Yine o yıllarda Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'nde çalışan biyokimyaci Linus Pauling, yeni geliştirilmiş olan X-ışını kristalografisi tekniği ile çok sayıda proteinin yapısında "alfa heliks" adı verilen ve döner merdiveni andıran bir yapının varlığını keşfetmişti. Bu başarıdan sonra DNA'nın yapısını çözmeye koyulmuştu. Ancak bu konuda en önemli veri İngiltere'de, Cambridge Üniversitesi'nde elde edilecekti.

## DNA Yapısının Keşfi

1950'lerde üç araştırmacı grubu DNA'nın yapısını çözmek için uğraşıyordu. Bunlardan biri Linus Pauling'in grubuydu. Diğerleri, Cambridge Üniversitesi'nden 23 yaşındaki Amerikalı James Watson ve 35 yaşındaki Francis Crick ikilisi ile King's College'da çalışan Maurice Wilkins ve Rosalind Franklin grubuydu. Franklin ve Wilkins DNA'nın yapısını çözmek



James Watson ve Francis Crick

için röntgen ışınları olarak da bilinen X-ışınlarını kullanıyorlardı. Franklin önce DNA moleküllerinin birbirlerine paralel olarak dizilmelerini sağlıyor, daha sonra onları X-ışınlarına maruz bırakıyordu. X-ışınları DNA moleküllerine çarpıp geri dönerek, geride adeta molekülün bir gölgesini oluşturuyordu. DNA'nın gölgesi sonra röntgen filmi üzerine çıkarılıyordu.

James Watson ve Francis Crick biyokimyacı değillerdi. Crick aslında bir fizikçiydi ve biyolojiye sonradan girmişti. Watson ise daha önceki çalışmalarında bakteri virüsü olarak bilinen "faj"lar üzerinde çalışmıştı. Ama her ikisi de DNA'nın yapısı ile ilgileniyordu.



Rosalind Franklin

Franklin 32 yaşındaydı ve utangaç bir kadındı. O günlerde erkeklerin çoğunlukta olduğu bilim dünyasında kadınlar hak ettikleri saygıyı göremiyordu. Birlikte çalıştığı erkeklerin çoğundan başarılı olmasına rağmen Franklin de hak ettiği takdiri görmüyor, aksine erkeklerin kadınları kendilerine denk görmedikleri kendisine her fırsatta hissettiriliyordu. Bu durum kendini diğerlerinden yalıtmasına ve

çalışmalarını kendi başına yürütmesine neden olmuştu. Franklin DNA'nın yapısının yukarıda açıkladığım ve "X-ışım difraksiyonu" adı verilen teknikle bulunabileceğine yüzde yüz emindi. Nitekim beklentisi gerçekleşti. 51 numaralı röntgen filmi DNA'nın yapısını açık bir şekilde gösteriyordu.

Franklin'in buluşu DNA'nın yapısı hakkındaki önemli üç gerçeği açıklıyordu. DNA merdivenin ayakları gibi düzenli bir yapıya sahipti ve bir bölümü düzenli aralıklarla tekrar ediyordu. Üçüncü gerçek, DNA molekülünün sarmal adını verdiğimiz, döner merdivene benzeyen bir biçimde olması ve sarmalı oluşturan dönüşlerin de düzenli aralıklarla tekrar etmesiydi.

Wilkins, rakip olmalarına rağmen James Watson ve Francis Crick ikilisi ile arada bir görüşüyordu. Bu görüşmelerden birinde Franklin'in haberi olmadan Watson'a 51 numaralı fotoğrafı göstermişti. Watson bu anı daha sonra anlatırken söyle diyordu: "Fotoğrafı görür görmez ağzım açık kaldı ve kalp atışlarım hızlandı." Çünkü Rosalind Franklin'in elde etmiş olduğu DNA'nm X-ışını fotoğrafları, Watson ve Crick'in düşündükleri modelin ispatıydı. Günümüz biliminde deneysel verilerle ispatlanmayan düşüncelerin ancak birer teori olarak algılandığı göz önüne alı-



DNA'nın yapısının çözülmesini sağlayan, Rosalind Franklin'in 51 nolu röntgen filmi

nırsa, Franklin'in X-ışını fotoğrafları Watson ve Crick'in teorilerini bilimsel gerçeğe dönüştüren kanıttı. Watson ve Crick'in başarılı bilim insanları oldukları gerçeğini ve DNA'nın yapısının keşfindeki katkılarını inkâr etmek elbette söz konusu olamaz. Ancak Watson'un DNA'nın keşfini anlattığı kendi kaleminden çıkan yazılar bile Franklin'in bu keşifte ne kadar önemli bir rol oynadığının kanıtlarıyla doludur.

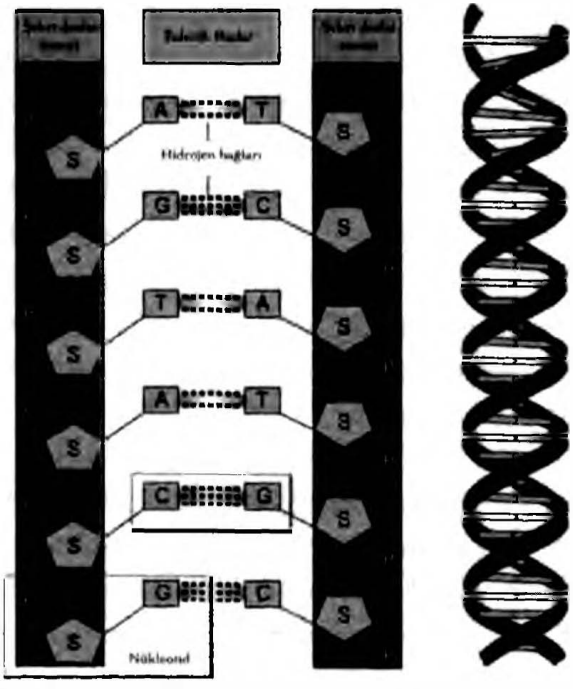
Bu arada proteinlerdeki sarmal yapıyı çözen Pauling de DNA'nın yapısını çözmek için uğraşanlardan biriydi. Hatta DNA'nın yapısını açıklayan bir makale bile yayımlamıştı. Fakat bu makalede DNA'nın üç sarmaldan meydana geldiğini savunuyordu. Pauling modelinde fosfor gruplarını DNA'nın merkezine yerleştirmiş, bazları ise zincirin dışına koymuştu. Watson ve Crick böyle bir yapının oluşamayacağını ve dağılacağını hemen gördüler. Çünkü Pauling, fosfat grubunda yer alan negatif yüklü oksijen atomlarını unutmuştu. Bu atomlar yan yana gelince birbirlerini itecekleri için Pauling'in ileri sürdüğü gibi bir molekül de ortaya çıkamayacaktı.

Watson ve Crick *Nature* dergisinin Nisan 1953 sayısında, DNA'nın iki zincirden oluşan yapısını açıklayan ve tek bir sayfadan oluşan makalelerini yayımladılar. Watson, Crick ve Wilkins, DNA'nın yapısının açıklanması çalışmaları ile 1962 yılında Fizyoloji ya da Tıp dalında Nobel Ödülü'nü aldılar, ancak Rosalind Franklin bu ödülün dışında bırakıldı. Kanımca Franklin'in insanlık tarihinin belki de en önemli buluşundaki rolünün gözardı edilmesi, bilim dünyasının en büyük ayıplarından biridir. Franklin'in katkısı gerçekte hiçbir zaman inkâr edilemez. Adı Nobel Vakfı bile olsa, belli bir grup insanın bir araya gelerek verdiği bir karar, gerçeği bağlamaz. Yaşamını DNA bilimine adamış bir bilim insanı olarak benim için gerçek olan, DNA'nın yapısını Watson, Crick ve Franklin üçlüsünün keşfetmiş olmasıdır. Ders kitaplarında da böyle belirtilmesinin bilimsel etiğin gereği olduğuna inanıyorum.

Watson ve Crick, makalelerinde DNA'nın yapısı yanında önemli bir gerçeği daha açıklıyorlardı: DNA'nın kuşaklar arasında nasıl aktarılacağı. Buna atfen şöyle diyorlardı:

"Öne sürdüğümüz bu özel modelin, genetik malzemenin nasıl kopyalandığını da açıkladığı gerçeği, dikkatlerimizden kaçmadı."

Watson ve Crick'in modeli son derece basitti. DNA birbirine bağlanmış iki zincirden oluşmuştu. Zincirler birbirlerine dönüktü, dış kısımları molekülün belkemiği diyebileceğimiz yapıyı oluşturmuştu. İç kısımda ise bazlar bulunuyordu. Zincirin dış kısmında bir çeşit şeker molekülü olan deoksiriboz, ayrıca fosfor ve oksijen vardı. İç kısmında ise bazlar bir merdivenin basamakları gibi dizilmişti. Bazlar arasındaki bağlar iki zinciri bir arada tutuyordu. Adenin her defasında timin ile, guanin ise istisnasız her defasında sitozin ile eşleniyordu.



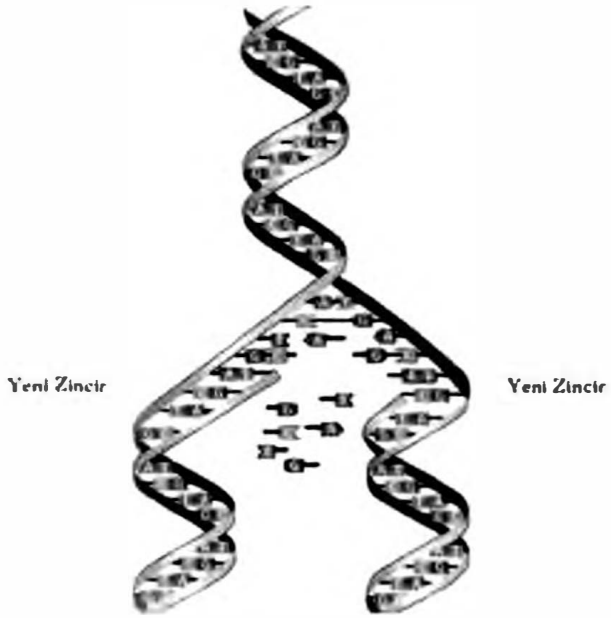

DNA'nın yapısında şeker ve fosfat grupları ikili sarmalın dışında, bazlar ise merkezinde yer alır.

Eğer gözünüzde canlandırmak isterseniz DNA'yı bir döner merdiven olarak düşünün. Merdivenin sağında ve solundaki trabzanların şeker ve fosfat gruplarından, basamakların da baz çiftlerinden oluştuğunu, bu döner merdivenin her 10 basamakta tam bir dönüş yaptığını varsayın. Döner merdiven DNA'nın sarmal yapısına güzel bir örnek teşkil eder. DNA molekülünde de sarmal yapıdaki tam bir dönüş 34 Angstrom uzunluğundadır (1 Angstrom = $1,0 \times 10^{-10}$ metre). Her bir baz çifti ile izleyen baz çifti arasında ise 3,4 Angstrom'luk bir mesafe vardır. Böylece DNA'nın her bir dönüşü 10 baz çiftini kapsamaktadır.

Watson ve Crick'in makalelerinde, genetik malzemenin nesilden nesile nasıl aktarıldığına ilişkin sırrın da DNA'nın yapısında saklı olduğunu bildirdiklerini belirtmiştim. Şimdi birlikte DNA'nın kopyasının nasıl yapıldığını inceleyelim.

Vücudumuzdaki yaklaşık 206 farklı hücre tipinden bazıları devamlı olarak yenilenmek zorundadır. Örneğin, bağırsaklarımızın iç yüzünü kaplayan bağırsak epitel hücreleri devamlı olarak yenilenir. Ayrıca üreme hücrelerinin (sperm ve yumurta), ergenlikle başlayan üreme çağında devamlı olarak üretilmesi gerekir. Bütün bu hücreler daha önce var olan hücrelerden meydana geldiklerinden, yeni hücrelerin üretilmesi için önce var olan hücrelerin DNA'larının birer kopyasının yapılması gerekir. Nitekim ikiye ayrılarak iki yavru hücreyi meydana getirecek olan hücre, önce DNA'sını kopyalar. İkiye bölündüğünde DNA kopyalarından biri yavru hücrelerden birine, diğeri de ikinci yavru hücreye gider. Böylece ortaya çıkan yavru hücrelerin ilk hücre ile tıpatıp aynı genetik yapıyı taşıması sağlanmış olur.

DNA'nın kopyalanmasında çok sayıda protein görev alır. DNA polimeraz enziminin görevi DNA'nın kopyasını yapmaktır. Ancak bu kopyanın yapılabilmesi için, önce DNA'nın ikili sarmalının bir fermuar gibi açılması gerekmektedir; açılımı sağlayanlar da farklı proteinlerdir. Topoizomeraz ve giraz adını verdiğimiz iki proteini bunlara örnek olarak gösterebiliriz. DNA polimeraz enzimi, fermuarın açılan her iki zincirine karşılık gelecek dizilimi sentezler ve böylece başlangıçta bir

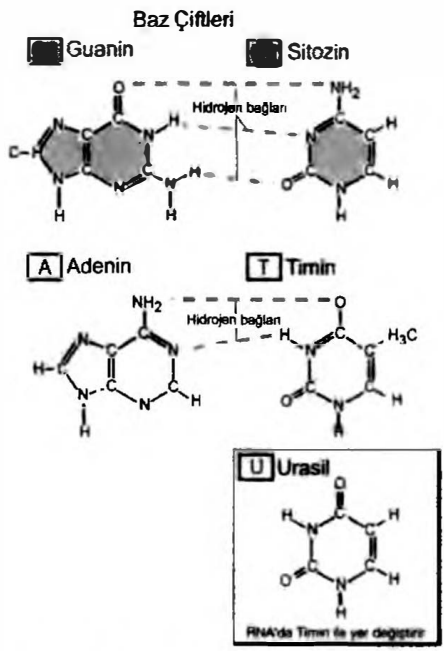



DNA fermuar gibi açılır ve her iki zincirin kopyası yapılır (DNA replikasyonu)

DNA molekülü varken bu işlem sonucunda birbirinin tıpatıp aynısı olan iki DNA molekülü ortaya çıkar. Sarmalın tek zincirindeki baz dizilimi, aslında onun karşısına gelecek zincirde hangi bazların olacağını belirler. Bir zincirde A (adenin) bazı varsa, karşısına her zaman T (timin) bazı gelir ve bağlanır. Onun yanındaki baz G (guanin) ise, karşısındaki zincire de her zaman C (İngilizcesi cytosin olan ve dilimize sitozin olarak geçen nükleotid)) bazı gelecektir. Örneğin, sarmalın bir zincirinde ATGGCC bazları yan yana gelmişlerse, bunların karşısına, yani fermuarın diğer yanına TACCGG bazları bağlanacaktır.

## Dört Harfli Alfabe

Elinizdeki bu kitap, bildiğiniz gibi, alfabemizi oluşturan yirmidokuz harfin değişik bileşimlerde bir araya getirilmesiyle oluşan yüzlerce kelime ile yazıldı. Her bir cümle belli manaları ve fikirleri aktarmak üzere, belli kelimelerin düzenli bir şekilde bir araya getirilmesiyle ortaya çıktı. Türkçede 29 harf olmasına rağmen DNA'nın alfabesinde sadece dört harf bulunmaktadır: A (ade-




DNA dört bazdan oluşur. Adenin, Guanin, Sitozin ve Timin. RNA'da Timin yerine Urasil bulunur.

nin), T (timin), G (guanin) ve C (sitozin). Her bir gen, bu dört harfin (A, T, G, C) farklı bileşimler halinde yan yana dizilmesi ile oluşturulmuş, binlerce harften oluşan bir kelime gibidir aslında. Dilimizde her kelimenin bir anlamı olduğu gibi, her bir genin de ortaya koyduğu bir işlev (anlam) vardır. Her bir kelimenin bir anlamı vardır ve tek bir harfinin değiştirilmesi bile o kelimenin "anlarını" değiştirir. m harfi yerine hatayla r harfinin konması bütün cümlenin anlamını değiştirmiş ve çok farklı bir anlam ortaya çıkmıştır. Eğer bu hata sonucu "r" değil de örneğin "s" harfini yazmış olsaydık ortaya çıkan cümlenin hiçbir anlamı olmayacaktı. Aynı şekilde DNA'daki dört harfin değişik bileşimlerde yan yana gelmesi ile ortaya çıkan ve harf sayısı birkaç binden birkaç yüz bine kadar çıkabilen kelimelere "gen" adını veriyoruz. "Anlamı" ve "anları" kelimeleri nasıl iki farklı anlam taşıyorlarsa A, T, G ve C bazlarının değişik kombinasyonlarla yan yana gelmesi ile de değişik genler ortaya çıkmıştır. Genetik yapımızda bu şekilde yaklaşık 25-30 bin kelimenin (genin) bulunduğunu biliyoruz.

Örneğin bu kelimelerden biri "DNA'nın kopyasını yap" anlamını taşırken bir diğeri "kırmızı kan hücresinin yapısına girerek ona disk şeklini ver" anlamını taşımaktadır.

DNA bilginin kodlu olduğu bir molekül ise, ondaki bilgi nasıl açığa çıkmaktadır?

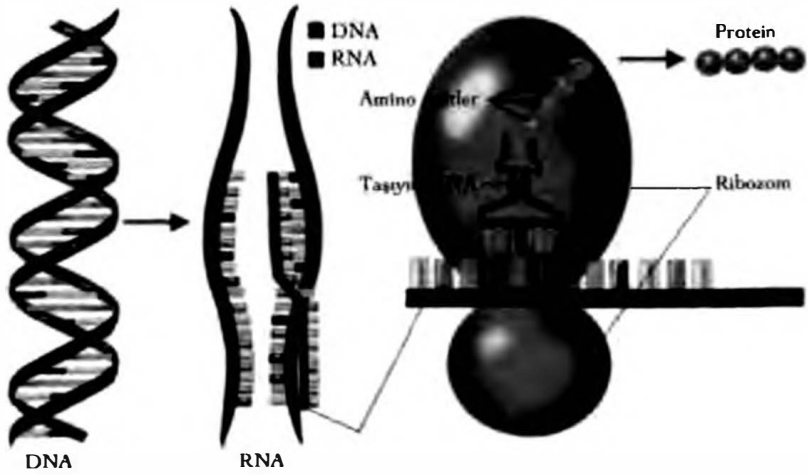
Bunu basit olarak, DNA'da kodlu olan bilginin, protein adı verilen ve asıl işlev gören moleküller halinde ortaya çıktığı şeklinde özetleyebiliriz. Eğer DNA'daki bilgi "DNA'nın sentezini yap" anlamı taşıyorsa, bu bilgi DNA polimeraz adını verdiğimiz enzim olarak ortaya çıkar ve hücre bölünmesinden önce DNA'nın kopyasının yapımında görev alır. Gen haritasının belirlenmesiyle ilgili bölümde değineceğimiz üzere, genom projesi sonucunda insanda yaklaşık 25-30 bin civarında gen bulunduğu anlaşılmıştır. Genlerin büyük çoğunluğu protein kodlar. Bazı genler birden fazla protein de kodlayabilir. Bununla beraber protein kodlamayan genler de vardır.

DNA'daki bilginin proteinlere dönüşmesinde bir geçiş basamağı söz konusudur. Bu geçişi sağlayan ise DNA'daki bilgiye göre sentezlenen, RNA adını verdiğimiz moleküldür. RNA (Ribo Nükleik Asit), DNA'nın zincirlerinden biri (ki buna "kodlayan zincir" adını veriyoruz) ile tıpatıp aynıdır, fakat DNA'daki timin bazı, yerini urasil adı verilen baza bırakmıştır. Örneğin, DNA'nın kodlayan zincirinin dizilimi ATTGCTTCGCTCCCAGTT ise sentezlenen RNA'nın dizilimi AUUGCUUCGCUCCCAGUU olacaktır. DNA iki zincirden oluşurken, RNA sadece bir tek zincire sahiptir. Bir başka protein olan RNA polimeraz enzimi, DNA'nın protein kodlayan kısımlarındaki bilgileri "haberci RNA"ya (*messenger* RNA - mRNA) dönüştürür. Watson ve Crick, DNA'nın hücrenin çekirdeğinde, RNA moleküllerinin ise hücrenin sitoplazması dediğimiz, hücre çekirdeği dışında kalan kısmında bulunduğunu biliyorlardı. Bu gerçeğe dayanarak DNA'daki bilginin çekirdekte RNA'ya aktarıldığını ve RNA'nın da bu bilgiyi, hücrenin protein sentezinin gerçekleştiği sitoplazmasına taşıdığını ileri sürdüler. Bu durumda, DNA'dan RNA sentezleniyor ve RNA

ile de protein sentezi gerçekleşiyor olmalıydı. Genetik bilgideki akışı açıklayan bu öneri o günden itibaren kalıtımın "merkezi dogması" olarak kabul edildi. Hücrenin sitoplazmasında sadece mRNA değil, farklı RNA moleküllerinin de olduğu keşfedildi. Bunlardan "taşıyıcı RNA"lar (*transfer* RNA - tRNA) proteinlerin yapıtaşları olan amino asitleri taşır, ribozomal RNA'lar (rRNA) ise RNA'dan proteinin sentezlenmesinde görev alır.

DNA'dan RNA'ya aktarılan bilginin proteine nasıl dönüştüğü ancak 1960'ların sonlarına doğru açıklanabildi. Protein sentezinin sırrı British Columbia Üniversitesi'nden Har Gobind Khorana ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nden Marchall Warren Nirenberg'in çalışmaları ile çözüldü. O günlerde proteinlerin yapıtaşları olan amino asitlerin sayılarının 20 olduğu biliniyordu. Eğer DNA'daki her iki nükleotid bir amino asidi kodluyorsa A, T, G ve C'nin 16 farklı kombinasyonu mümkündü. 20 amino asit olduğuna gore iki kod yetersiz kalacaktı. O halde kod, iki nükleotidden uzun olmalıydı. Eğer üç nükleotid bir amino asidi kodluyorsa A, T, G ve C'nin 64 farklı kombinasyonu mümkündü ki, o zaman yeterince ve hatta daha fazla kod olacaktı.

Nitekim deneysel çalışmalar her bir amino asidin üç nükleotidden oluşan bir koda ("kodon") sahip olduğunu gösterdi. İlk deneylerde örneğin UUU "üçlü kodon"unun fenilalanin amino asidini, CCC üçlü kodonunun prolin amino asidini ve AAA üçlü kodonunun da lösin amino asidini kodladığı bulundu. Yirmi amino asidin her birini hangi üçlülerin kodladığını belirleme çalışmaları, bazı amino asitlerin birden fazla üçlü kodona sahip olduğunu da ortaya çıkardı. Örneğin serin amino asidinin UCU, UCC, UCG, UCA, AGU ve AGC olmak üzere altı farklı kodonu varken, her proteinin ilk amino asidini oluşturan metiyonin amino asidinin sadece AUG kodonu ile belirlendiği anlaşıldı. Üçlü kodonlardan bazılarının, DNA'dan RNA'nın sentezlenmesi esnasında hangi noktada durulması gerektiğini gösterdiği, bir diğer deyişle "dur" emrini verdiği dahi keşfedildi. Bu üçlü "dur" kodonları UAA, UAG ve UGA'dan ibaretti.

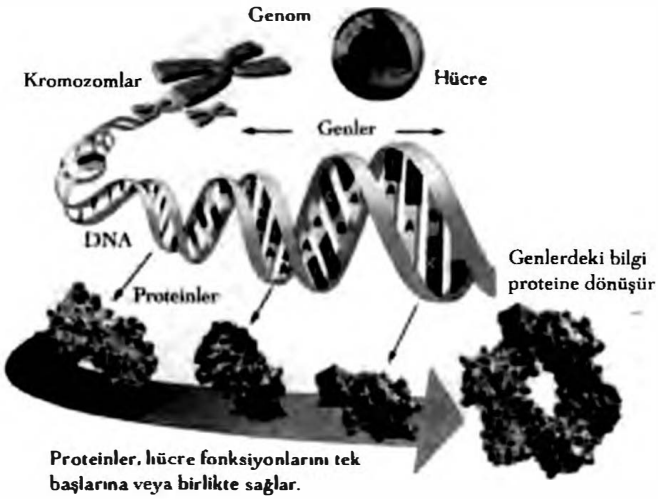



Hücre çekirdeğinde DNA'nın bir zincirinden mRNA sentezlenir. DNA'dan RNA'ya aktarılan bilgi, hücrenin sitoplazmasında bulunan ribozom adını verdiğimiz organellerde protein sentezinde kullanılır.

Har Gobind Khorana ve Marchall Warren Nirenberg bu buluşları ile, Robert Holley ise taşıyıcı RNA molekülünün yapısını ilk defa çözmesiyle 1968 yılında Fizyoloji ya da Tıp dalında Nobel Ödülü'nü paylaştılar.

Proteinlerin sentezlenme mekanizması böylece anlaşılmış oldu.

Özetlemek gerekirse, önce DNA'nın bir zincirinden mRNA sentezlenir. mRNA daha sonra hücrenin sitoplazmasına geçer; ribozom adını verdiğimiz, protein sentezinin yapıldığı organellere ulaşır. tRNA'lar proteinlerin yapıtaşları olan amino asitleri taşır. mRNA'daki bilgiye (dizilime) bağlı olarak taşıyıcı RNA'larca taşınan amino asitler, bir zincir şeklinde yan yana eklenir. Zincirin ilk amino asidi her zaman metiyonindir, çünkü proteinlerin ilk üçlü kodonu AUG'dir. Ondan sonra gelen üçlü kodon hangi amino asidi kodluyorsa o amino asit, tRNA tarafından ribozoma taşınır ve metiyoninin yanına eklenir. Bundan sonraki üçlü kodonlara sırası ile karşılık gelen amino asitler yan yana dizilir ve birbirlerine bağlanırlar. Bu işlem "dur" kodonlarından birine gelinceye kadar devam eder. İşlemin tamamlanması ile protein adını verdiğimiz, genin fonksiyonunu açığa çıkaran molekül ortaya çıkar. Böylece her bir




Hücre çekirdeğindeki kromozomlarda bulunan genlerin çalışması ile hücrede proteinler üretilir.

hücrenin üstlendiği görevi yerine getirmek üzere binlerce protein sentezlenir.

Her bir hücrenin genetik malzemesi tıpatıp aynı olmasına rağmen, her hücre ait olduğu dokunun veya organın fonksiyonuna uygun işlevler gerçekleştirir. Vücudumuzdaki her hücrenin genetik yapısı tıpatıp aynı ise, bir beyin hücresini beyin hücresi yapan veya bir karaciğer hücresini karaciğer hücresi yapan nedir? Yetersizliği şeker hastalığının sebeplerinden biri olan insülin hormonu neden sadece pankreas adını verdiğimiz organda sentezlenir de beyin hücrelerinde sentezlenmez? Bu sorulara şimdilik kısa bir cevap vermek gerekirse, sayıları günümüzde 206 olarak bilinen her bir farklı hücre tipinde aktif olan genlerin kombinasyonları da farklıdır ve bu farklılık hücre tiplerini birbirinden ayıran ana etkendir. ("Kök Hücreler" bölümünde bu konu derinlemesine incelenecektir.) İnsanı oluşturan yaklaşık 25-30 bin gen arasından beyindeki sinir hücrelerinde çalışan genlerin kombinasyonu ile karaciğer hücrelerinde çalışan genlerin kombinasyonu farklıdır.

DNA dizilimindeki, yani organizmayı oluşturan ve onun işleyişini yönlendiren genetik bilgideki farklılık, bir insan vücu-

dunun sınırları içerisinde 200'ü aşkın hücre tipini oluştururken, yerküremizde sayılarını bilmediğimiz kadar çok canlı türünü de ortaya çıkarmıştır. Dış görünüşleri birbirine benzeyen canlıların genetik yapıları arasında olağanüstü benzerlikler vardır. Ancak bu gerçek, dış görünüş açısından çok farklı organizmaların genetik yapılarının birbirlerinden çok farklı olduğu anlamına gelmemektedir. Nitekim genler düzeyine inildiğinde fare, kobay, meyve sineği ve ekmek mayası arasında inanılmaz ölçüde benzerlik vardır. İşte bu benzerlik, bu organizmaları modern genetik biliminin lokomotifleri haline getirmiştir. Bu benzerlik dolayısıyladır ki söz konusu organizmalar, insan vücudunun sağlıklı işleyişi, hastalıkta nelerin yanlış gittiği, hastalıkların nasıl tedavi edilebileceği konularında olağanüstü ilerlemeler kaydedilmesini sağlamıştır.

Diğer canlılarla insanlar arasındaki benzerliklere ve farklılıklara, yaşamın sırrı DNA'daki bilginin hastalıkları ve sağlığı nasıl belirlediğine değinmeden önce, gelin birlikte insan ırkının geçmişine, özellikle genetik veriler ışığı altında bir göz atalım.

III. Bölüm

# İnsanlığın Kökeni: Afrika'da Başlayan Yolculuk

Akdeniz'in masmavi suları, sahildeki kayalıkları oynarcasına yıkıyordu. El yapımı küçük bir tekne, yanaşması zor bu sahillere bir grup araştırmacıyı taşıyordu o gün. Karadan seyreden biri için, Akdeniz'in mavisi ile buluşan kayalıkların uçuk kahve rengi ve teknenin beyazı, kartpostallarda görülen manzaraları anımsatıyordu. Teknenin yanaştığı sahiller, Asi Nehri ağzının yaklaşık 15 km güneyine düşüyordu. Cennetten bir parçaymış izlenimi veren, Akdeniz'in sayısız mini koylarından biriydi burası.

Tekne kıyıya yaklaştıkça, kayalıklara çarpıp geri dönen dalgaların etkisi ile daha fazla sallanmaya başlamıştı. Sahibi, ayyıldızlı bayrağı gururla taşıyan küçük teknesinin kayalara çarpmaması için elinden gelen gayreti gösteriyor, bir yandan da yolcularının karaya çıkmalarına yardım ediyordu. Yolcular birer birer kayalıklara atlayarak tekneden ayrıldılar. Kayalıkları, dik bir ya-

maç izliyordu. Yamaca tırmanmaya başladılar. Bu tırmanış onları geçmişle köprü kuracakları bir mağaraya ulaştıracaktı.

## İnsanlığın Geçmişine Köprü: Üçağızlı Mağarası

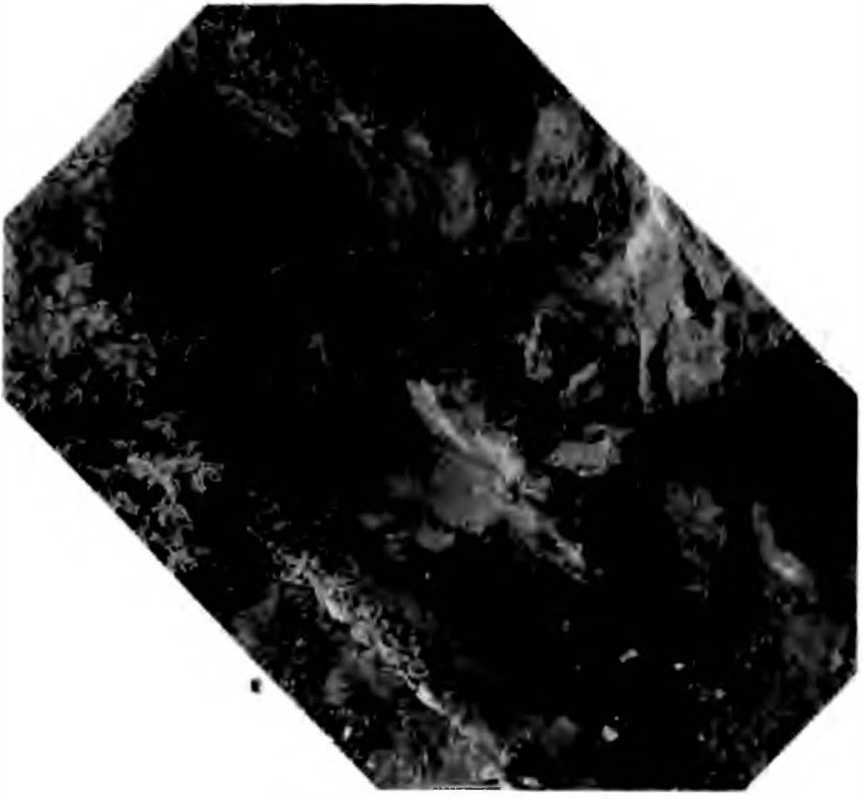
İlk defa 1980'li yıllarda bir grup arkeolog burada önemli bir kazı yapmış ve bugünkü adı ile "Üçağızlı Mağarası"nı keşfetmişti. Hatay iline bağlı Samandağ İlçesi'nin yaklaşık 12 km güneyinde, Akdeniz'e bakan bir yamaçta yer alan bu mağara, günümüzden on binlerce yıl önce yaşamış olan atalarımıza barınak olmuştu. Aradan geçen sürede, mağaranın tavanı ve denize bakan batı duvarı tamamen çökmüştü. Ancak geride kalanlar insanlık tarihinin bir devrine ışık tutacak bir hazine niteliğindeydi.

Mağaranın o günkü ziyaretçileri, aralarında Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Paleoantropoloji Bölümü'nden Prof. Dr. Erksin Güleç, Arizona Üniversitesi Antropoloji Bölümü'nden Steven Kuhn ve Mary Stiner'ın da bulunduğu bir arkeolog grubuydu. Bu bilim insanları, yaptıkları kazılarla insanlık tarihi için çok önemli şeyler keşfedeceklerdi.

Her birini büyük bir dikkatle vurdukları çekiç darbeleri, onları yavaş yavaş binlerce yıl öncesine taşıyordu. Daha önceki kazılardan dolayı açıkta kalan mağara duvarlarında toprakla karışmış kalıntılar, çıplak gözle rahatlıkla fark edilebiliyordu. Arkeologlar çekiç darbeleriyle ortaya çıkan döküntüleri küçük tahta eleklere aktarıyor, elleriyle toprağı eleyerek geriye kalanlar arasında tarihten izler arıyorlardı. Mağaranın bir köşesinde odun küllerinin toprak ile karışmış olduğu bir katman buldular. Külün açık gri rengi, bu katmanı diğerlerinden ayıracak kadar belirgindi. Ekip, mağara sakinlerinin toprağa oranla daha yumuşak olan bu odun külünü yatak olarak kullanmış olduğu sonucuna vardı. Yatağa yakın bir yerde bir de "çöp kutusu" bulunmuştu. Her ne kadar bize romantik gelmese de, çöp kutusu ve çöpler, o gün yaşayan insanların beslenme alışkanlıkları, kullandıkları aletler ve eşyalar hakkında çok önemli bilgiler içerir.



Uçağızlı Mağarası



Uçağızlı Mağarası'nda bir kazı

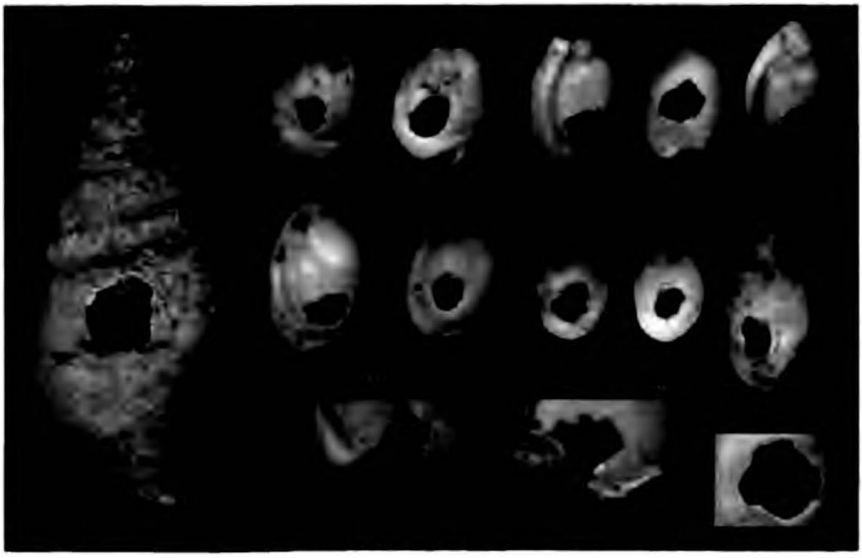
O güne kadar yapılan kazılarda, binlerce yıl önce yaşamış insanların yaşamları, özellikle de kültür ve sosyal gelişim düzeyleri hakkında çok az ipucu elde edilebilmişti. Üçağızlı Mağarası'ndaki kazı ilerledikçe, diğer kazılarda bulunanlardan çok farklı ve önemli şeyler ortaya çıkmaya başladı. Buluntulardan en önemlisi, özenle seçilmiş ve hep aynı çeşit deniz kabuklarından yapılmış takılardı. Bölgenin o zamanki yerleşimcileri, deniz kabuklarının ortalarını oyarak delikler açmış ve bunları yan yana dizerek takılar yapmışlardı. Kullanılan kabuklar hep aynı türdendi ve büyüklük açısından da birbirine yakındı, yani özenle seçilmişlerdi. Buluntular arasında bir de kartala veya atmacaya ait olduğu tahmin edilen bir tırnak dikkati çekmişti. Bu tırnak üzerindeki çentik ve delik, onun da takı olarak kullanıldığına işaret ediyordu. Takıların yanında taştan veya kemikten yapılmış değişik büyüklükte ve çok sayıda bıçağımsı aletler de bulundu. Laboratuvarda yapılan yaş belirleme analizleri sonucu, buluntuların 43 bin yıl öncesine ait olduğu ortaya çıktı. Özellikle takılar, o güne kadar ortaya çıkarılmış olan en eski kişisel eşyalardı.

Deniz kabukları, uzun süre kalıcı olmaları nedeniyle seçilmişti. O günün şartlarını düşünürsek, bu takılar ne barınak, ne korunma, ne de avlanma amacıyla kullanılacak şeylerdi ve modern insanın ataları hakkında çok önemli bir gerçeği gün ışığına çıkarıyorlardı: O günün insanları, kendi benliklerinin farkındalardı ve belki bu takıları toplum içindeki sosyal düzeylerini göstermek için kullanmışlardı. Bir diğer deyişle, o günün insanının hayatı, sadece barınak bulup karnını doyurmaktan ibaret değildi, sosyal ve kültürel açıdan da belirli bir düzeye ulaşmışlardı. Takı ve giysiler günümüzde de kişilerin sosyal statülerinin belirlenmesinde önemli ipuçları vermektedir. Örneğin, ülkemizin bazı yörelerinde, özellikle köylerimizde bekâr kızlar ile evli kadınlar uzak mesafelerden başörtülerinin şekli ve rengiyle birbirlerinden ayırt edilebilir. Kırk bin yıl öncesinin insanları da büyük ihtimalle takıları ile toplum içindeki yerleri hakkında dışarıdan okunabilecek bilgiler sergiliyorlardı.

Üçağızlı Mağarası sakinlerinin ataları, aslında çok uzun bir yolculuktan sonra Samandağı'na ulaşmışlardı. Yolculuk binlerce yıl önce Afrika'da başlamıştı.

## Afrika'daki İzler

Üçağızlı Mağarası'ndan binlerce kilometre ötede, bir grup bilim insanı, insanlığın kökeninin sırrını çözmek için Etiyopya'nın Awash Nehri yakınlarındaki Hadar bölgesinde kazılar yapıyorlardı. Fosil avı serüvenleri, onları burada bulunan Büyük Afrika Rift Vadisi'ne ve bu vadinin tabanına kadar sürüklemişti. Bulundukları yer, dünya üzerinde az rastlanan coğrafi özelliklere sahip noktalardan biriydi. Yerküremizin milyonlarca yıllık geçmişi içinde kabuğunda meydana gelen tektonik bir çöküntü, Tanzanya'nın ormanlarından Etiyopya'nın çöllerine kadar uzanan yaklaşık 6 bin kilometre uzunlukta, olağanüstü güzellikteki Rift'i oluşturmuştu. Bu çöküntü sonucu milyonlarca yıl öncesine ait, yerkürenin derinliklerine çökerek kaybolmuş kalıntılar da tekrar gün ışığına çıkmıştı. Rift'in bazı kısımlarının derinliği yüzlerce metreydi. Derin kısımlarda tabana doğru inmek, yerküremizin geçmişine yapılan bir seyahat anlamına geliyordu.



Üçağızlı Mağarası'nda bulunan takılar

Çünkü aşağı doğru atılan her bir adım ile yaşlı yerküremizin ilk dönemlerine ait kalıntılara ulaşılıyordu. Böylesine büyük çaptaki bu çöküntünün ortaya çıkardığı kalıntılardan bazıları, günümüzden tam 15 milyon yıl öncesine aitti. Elbette böyle bir yer, fosil avcıları için paha biçilmez bir hazine niteliğindedir. Bitki örtüsü olmayan bu topraklar her yıl güçlü mevsim yağmurları ile yıkanmakta ve bu yağışlar toprak altındaki kalıntıları gün ışığına çıkarmaya devam etmekte. Arkeologlar bu gerçekten yararlanarak her yıl mevsim yağmurlarının ardından, yörenin yerlileri Afarlar'ın da yardımı ile fosil avına çıkmakta ve yağmur sularının yıkamasıyla ortaya çıkmış olan fosilleri toplamakta. Bu tür çalışmalar sonucunda, kayalarla bir olmuş yüzlerce değişik canlı türüne ait fosiller keşfedilmiş durumda. Ne var ki, çok sayıda canlı fosili bulunmasına rağmen burada uzun süre insan fosiline ratlanmamış. Bununla beraber hayvanlara ait olan fosiller, insanlığın atalarının milyonlarca yıl önce içinde bulunduğu şartlar hakkında bilim insanlarına çok değerli bilgiler sağladı.

Çalışmalara katılan jeologların da yardımı ile, şu anda çöl olan bu bölgenin ortasından milyonlarca yıl önce Awash Nehri'nin aktığı ve sık ormanlarla kaplı bir yer olduğu keşfedildi.

## Lucy ve Selam

Güneşin sıcağının ortalığı kavurduğu bir öğleden sonrasında, fosil arayan Don Johanson ve arkadaşları fildişi artıklarını inceliyorlardı. Johanson, fosiller arasında beklemediği bir şey gördü. Bu, bir hayvanın diz eklemine ait iki kemik parçasıydı. Önce bu kemiklerin bir maymuna veya bir babuna ait olabileceğini düşündü. Fakat kemiklerin birbirlerine göre duruşları, maymun kemiği olamayacaklarını gösteriyordu. Bunlar, insana ait kalıntılar olabilir miydi acaba? Eğer öyleyse, Johanson'un rüyaları gerçekleşiyor demekti. Çünkü bu konuda çalışan diğer bilim insanları gibi onun da amacı, insanlığın atalarına ait kalıntılar bulmak ve insanın kökeni konusuna ışık tutabilmekti. Johanson, uzman bilgisi almak için kemikleri anatomi ve adli bilimler uzmanı arkadaşı Owen Lovejoy'a gösterdi. Lovejoy, kısa bir ince-

lemeden sonra kemiklerin dört değil, iki ayak üzerinde yürüyen bir canlıya ait olduğu sonucuna vardı.

İki ayak üzerinde yürüyebilmek için, bacak uzatıldığında kilitlenebilecek özel bir diz yapısına gereksinim vardır ki, buna sadece insanlar sahiptir. Örneğin insanlara yapı olarak benzeyen şempanzeler bacaklarını uzattıklarında, dizleri düz bir hat şeklinde kilitlenemez. Bu nedenle şempanzeler yürürken öne doğru eğilmek, ayrıca hem ellerini hem de ayaklarını kullanmak zorundadır. Şempanzeler sadece iki ayakları üzerinde de yürüyebilirler, fakat çok kısa sürede yorularak tekrar dört ayak üzerinde yürümeye başlarlar.

Milyonlarca yıl öncesine ait fosiller arasında bu insanımsı kemiklerinin ne işi vardı? Akla gelen ilk sorulardan biri, kemiklerin bulunan diğer fosiller kadar eski olup olmadığıydı. Johanson, ilk insanlara ait bir iskelet mi bulmuştu? Eğer kemikler bu fosillerin yer aldığı katmanlar kadar eski ise, bulduğu kalıntılar da en az 3 milyon yaşında demekti.

Hadar'daki tepeler değişik renklerde volkanik küllerden oluşan katmanlara sahiptir. Kemiklerin bulunduğu katmandaki küllerin yaşının fosillerin yaşını yansıtacağı gerçeğinden hareket edilerek, fosil katmanından bir miktar külün yaşı argon lazeri kullanılarak tespit edildi. Bu teknikle çok küçük miktarlardaki maddelerin bile yaşları çok büyük bir kesinlikle belirlenebilir. Önce argon lazeri yaş tespiti yapılacak maddeye gönderilerek maddenin erimesi sağlanır ve ortaya çıkan argon gazı ölçülerek yaş tahmini yapılır.

Kalıntıların yaş tespiti beklentileri doğruladı. Kemiklerin bulunduğu toprak 3 milyon yaşındaydı; bulunan kemikler de insan türüne aitti. Kamp sakinleri en eski insan kalıntılarını bulmanın heyecanı ile ilk birkaç gün uykuyu unuttular, gece gündüz harıl harıl çalışarak iskeletin parçalarını bir araya getirdiler. Ortaya çıkan iskelet, üç milyon yıl önce yaşamış olan ve boyu yaklaşık bir metre civarında bir kadına aitti. Yerliler iskelete, kendi dillerinde "harika şey" anlamına gelen "Dinkanesh" ismini verdi. Ancak keşif dünyaya duyurulurken ona Batılı bir isim olan "Lucy"

seçildi ve bütün dünya bu iskeleti "Lucy" olarak tanıdı. Lucy'nin iskelet yapısı günümüz insanınınkine, yani bizim iskelet yapımıza çok benziyordu. Diz kemiklerinin yapısı, bir yıl önce yine aynı yerde bulunan diğer diz kemiklerinde olduğu gibi, Lucy'nin de iki ayak üzerinde yürüyen bir canlı olduğunu kanıtlıyordu.

Milyonlarca yıl önce yaşayan insanların bizim gibi iki ayakları üzerinde yürüdüklerini gösteren ve yaklaşık aynı döneme ait önemli bir başka kalıntı da, Hadar bölgesinden binlerce kilometre uzakta, bugünkü Tanzanya'nın Laetoli bölgesinde 1974 yılında ortaya çıkarıldı. Bir yanardağın patlamasının ardından ortaya saçılan küller yağmur suları ile karışarak çamur haline gelmiş, oradan geçen canlıların geride bıraktıkları ayak izlerini milyonlarca yıl korumuştu. Bu ayak izleri, sonraki yanardağ patlamalarında ortaya çıkan küllerle, milyonlarca yıl boyunca korunmak üzere toprağın derinliklerine gömülmüştü. Ayak izlerinden bazıları kuşlara, bazıları da kemirgenlere aitti. Ama iki ayak izi vardı ki, bunlar ancak iki ayak üzerinde yürüyen bir insana ait olabilirdi. Çok iyi korunmuş olan, tarihin bu en eski ayak izlerinin yaşları Lucy'ninkine çok yakındı. İzler günümüzden 3,5 veya 4 milyon yıl öncesine aitti.

Etiyopya'da daha sonra yapılan kazılarda, Lucy'ye benzer iskeletler de bulundu. Akılları kurcalayan bir soru, Lucy'nin beyninin ne büyüklükte olduğuydu. Çünkü beyin büyüklüğü, modern insana ne kadar yakın olduğu konusunda çok önemli ipuçları verecekti. Lucy'nin kafatası bulunamamıştı ama yaşları onunkine yakın olan başka iskeletlerin kafatası kalıntıları, Lucy'nin beyninin günümüz şempanzelerinin beyninden biraz daha büyük, fakat modern insanın beyninden çok daha küçük, onun yaklaşık üçte biri kadar olduğunu ortaya çıkaracaktı.

Kazılar, boyları neredeyse modern insanın boyu kadar olan diğer insan türlerinin de Lucy ile aynı dönemlerde yaşamış olduğunu belgeledi. Bu satırları yazdığım tarihten iki ay önce dünyanın en iyi iki bilimsel dergisinden biri olan *Nature*'da peşpeşe iki makale yayımlandı. Bu makaleler yine Etiyopya'nın Afar bölgesinde ve Lucy'nin bulunduğu noktadan sadece dört

kilometre ötede, Lucy ile aynı devirde yaşamış bir çocuk iskeletinin keşfini bildiriyordu. Fosil, günümüzden 3,3 milyon yıl önce yaşamış olan üç yaşında bir kız çocuğuna aitti. Zeresenay Alemseged adında Etiyopyalı bir arkeologun liderliğinde bir grup araştırmacı tarafından bulunan bu fosile, yörenin dilinde "barış" anlamına gelen "Selam" ismi verildi. Selam, şimdiye kadar bulunan fosiller arasında kafatası yapısı en iyi korunmuş olanıydı. Kafatasına dışarıdan bakıldığında çok iyi korunmuş süt dişleri dikkati çekiyordu. Çıplak gözle görünmemesine rağmen, bilgisayar tomografisi Selam'ın süt dişlerine ek olarak, zamanı geldiğinde onların yerini alacak asıl dişlerinin varlığını da ortaya çıkardı. Böylece Selam'ın bebek olduğu kesinleşmiş oldu.

Selam'ın modern insanla aynı aileden olduğunu gösteren benzerlikler de vardı. O da Lucy gibi iki ayağı üzerinde yürümesini sağlayacak ayak ve diz yapısına sahipti. Bulunan parmak kemikleri, modern insanda olduğu gibi nesneleri tutacak şekilde gelişmişti. Başına göre küçük olan beyni, insanları şempanzelerden veya gorillerden ayıran özelliğini, yani yavaş gelişen bir beyne sahip olduğunu gösteriyordu. Göğüs kafesi ve özellikle kürek kemiği, ağaçlarda da yaşamasını kolaylaştıracak bir şekle sahipti. Bir grup uzman bilim insanı, Selam'ın zamanının büyük bir kısmını, özellikle de diğer hayvanlara yem olmamak için ağaçlarda geçirdiğini ileri sürerken, Lovejoy gibi düşünen bilim insanları da aslında kürek kemiklerinin modern insanınkine çok büyük benzerlik gösterdiğini ve ayak başparmak yapısının, zamanının büyük kısmını ağaçlarda geçirmesini sağlayacak büyüklükten yoksun olduğunu ileri sürdü.

Kesin olan bir şey vardı ki, Selam da Lucy gibi insan ailesinin ilk üyelerindendi ve günümüzden 3 milyon yıl önce ilk insanların ortaya çıktığı yer olarak kabul edilen Afrika'da yaşamıştı.

Lucy'nin ve Selam'ın yaşadığı devrin ardından geçen üç milyon yıl süresince, insanoğlu önce alet yapmayı öğrendi ve zor yaşam şartlarında diğer hayvanlarla rekabet ederek hayatta kalmayı başardı.

Yine Afrika'da yapılan kazılarda, iki buçuk milyon yıl önce yaşamış olan insanların, bitkilere ek olarak hayvanları da yemeye başladıklarını gösteren deliller elde edildi. Fakat uzun bir süre modern insan ile beyni onunkinin üçte biri büyüklüğünde olan Lucy arasındaki boşluğu dolduracak veya köprüyü kuracak delil bulunamamıştı. Sonunda bu köprü, 1984 yılında Kenya'nın Turkana gölü kıyılarında yapılan bir kazıda bulunan fosil ile kuruldu.

Bulunan iskelet, 12 yaşındaki bir erkek çocuğa aitti ve beyni Lucy'nin beyninden iki kat daha büyüktü. Turkana Çocuğu (Nariokotome Çocuğu olarak da bilinir) günümüzden bir buçuk milyon yıl önce yaşamıştı ve Lucy'den çok daha akıllıydı. İskeleti ince ve uzundu, fakat güçlü bir vücuda sahipti. On iki yaşında olduğu için hâlâ büyüme aşamasında olan çocuğun beyin hacmi yaklaşık 880 $cm^3$ idi. Tam kapasitesine ulaştığında hacmin 910 $cm^3$ olacağı tahmin edildi. Ergin bir modern insanın beyninin hacminin yaklaşık 1350 $cm^3$ olduğu göz önüne alınırsa, Turkana Çocuğu beyin kapasitesi açısından modern insanın oldukça gerisindeydi. Bununla beraber sahip olduğu özellikler, Afrika'nın acımasız şartlarında verdiği yaşam savaşını kazanmasında en önemli etkendi. Turkana Çocuğu *Homo erectus*'un şimdiye dek neredeyse tam bir iskelet halinde bulunan ilk örneğiydi (Turkana Çocuğu *Homo ergaster* olarak da sınıflandırılmaktadır). Latince "ayakta duran adam" anlamına gelen *Homo erectus* üyeleri, aile grupları halinde yaşardı. Ateşi hem ısınmak hem de korunmak için kullanırlardı.

Modern insanın, yani bizlerin de içinde bulunduğu, modern insanın akrabalarını içine alan Hominid cinsine "*Homo*" adı veriliyor. Bu grubun tarihi günümüzden 2-2,5 milyon yıl öncesine kadar uzanıyor. Modern insan dışında, *Homo* cinsine ait bütün türler yok olmuş. Modern insanın son akrabası olduğu düşü-

nülen, *Homo neanderthalensis* olarak da adlandırılan Neanderthaller de Afrika'dan ayrılarak Ortadoğu'ya, oradan Avrupa ve Asya'ya kadar dağılmış.

## Ateşi İlk Defa Kontrol Edenler

İnsanlığın kökeni ve geçmişine ışık tutmak amacıyla yapılan çalışmalardan çok önemli bilgiler elde edildi ve olağanüstü gerçekler gün ışığına çıkarıldı. Bu bulgular arasında biri vardı ki, hem bilim çevrelerinde hem de toplumun genelinde şok etkisi yarattı. UNESCO tarafından koruma altına alınmış olan, Afrika kıtasının güney uçlarındaki bir kazı alanında, günümüzden yaklaşık 1,7 ve 1,5 milyon yıl öncesine ait katmanlarda, aynı dönemlerde yaşamış iki farklı insan türüne ait kalıntılar bulundu. Bu iki tür *Paranthropus robustus* ("*ape-man*" olarak da adlandırıldı) ve *Homo ergaster*'di (erken *Homo*). O güne kadar, tarihin o devirlerinde sadece tek bir insan türünün yaşadığına inanılıyordu. Fakat bu son bulgular, bu inanışı geçersiz kılıyordu. İskelet kalıntıları yanında, insanların o günlerde bile teknolojiyi kullandıklarını gösteren kalıntıların da bulunmuş olması özellikle bilim çevrelerinde çok büyük bir ilgi gördü. Bahsettiğim deliller, bir mağarada bulunmuş olan yanmış kemik artıklarıydı. Kemiklerin hepsi bir aradaydı. Bunun anlamı şuydu: Mağarada yaşayan insanlar ateşi kullanmışlar, ama onu kontrol altında tutmayı da başarmışlardı. Günümüz şartlarında önemsiz gibi görünen bu teknolojik gelişme, bazı bilim çevrelerine göre bugün uzaya gidebilmemizin temelini atmış olan bir gelişmedir. Çünkü roket yapıp başarı ile fırlatabilmemizin ana nedeni, ateşi kontrol edebilmemizdir. Bunu başaramasaydık roket yapamazdık, roket olmayınca da uzaya ve Ay'a seyahat mümkün olmayacaktı.

O günün insan türleri ateşi kontrol edebildiler ama iklim değişiklikleri için yapabilecekleri bir şey yoktu. Dünya iklimi giderek soğuyup kuruyordu. Her iki yarımkürenin büyük bir bölümünü kaplayan ormanlar yavaş yavaş daralmaya ve sınırları ekvatora doğru çekilmeye başlamıştı. Bu iki insan türü de, ormanların çekilmesi ile ekvatora doğru göç etmeye başladı, fakat

birbirinden farklı yollar ve farklı yaşam şekilleri benimsediler. *P. robustus* daha çok yumru kök bitkiler ve sebzelerle beslenmeyi seçti. Kafatası kalıntıları, geniş ve güçlü çene yapıları ve dişleri sayesinde toprak altında korunan, özellikle karbonhidrat kaynağı olan bu tür bitkileri öğütmeye adapte oldukları izlenimini vermekte. *Homo* ise etle beslenmeyi seçmişti. Beslenme alışkanlıkları arasındaki fark, fosillerin dişlerine biraz yakından bakılınca da görülebiliyordu. Çünkü *robustus*'ların dişlerinin yüzeyi sert cisimlerin çiğnendiğini gösteren pürüzlü bir yapıdayken, *Homo*'ların dişlerinin yüzeyi daha düzdü. Yine o günlerden kalan ve avlanan hayvanlara ait olduğu tahmin edilen kemiklerin üzerinde bıçak izleri vardı. Bu izler o günün insanının, avın etini kemiğinden bıçakla ayırıp yediğini gösteriyordu.

Günümüz modern dünyasının bir parçası olmayı reddetmiş ve yaşantılarını atalarından gördükleri şekilde devam ettiren bazı kabileler de insanlığın geçmişi hakkında ipuçları verir. Örneğin, Tanzanya'da yaşayan Hadza kabilesi büyük ihtimalle yaşam biçimini binlerce yıl hiç değiştirmeden günümüze gelmiştir. 10-15 kişiden oluşan küçük gruplar halinde yaşayan bu kabilenin kadınları, günlerinin büyük bir kısmını toprak altındaki yumru kökleri bulmakla, meyve ve sebze toplamakla geçirir. Belki de odun çubukları ile eşip toprak altından çıkardıkları yumrular, onlardan 1,5 milyon yıl önce yaşamış *robustus*'ların toplayıp yediği yumruların aynısıydı. Kabilenin erkekleri ise zamanlarını avla geçirirler. Ya kendileri avlanır ya da aslan, leopar gibi etçillerin pençesine düşmüş avların peşinden gider, onlarla birlikte hareket ederek avlarım bu vahşi kedilerin pençesinden koparırlar. *Homo*'lar, eti kemikten taşın bir kenarını keskinleştirerek yaptıkları bıçakla ayırırken, bugünün Hadzaları bıçak kullanmakta. Fakat Hadzaların yemek artığı kemiklere yakından bakıldığında kemikteki bıçak darbesi izlerinin, 1,5 milyon yıl önce yaşamış *Homo*'ların bıraktığı izlerle neredeyse aynı olduğu görülür.

Yine fosillerden, ot yiyen ilk insanların beyinlerinin küçük kaldığını ve et yiyenlerin beyinlerinin çok daha büyük olduğu-

nu öğreniyoruz. Etin hem protein hem de enerji ihtiyacını karşılamış olması, bugünkü insanın et yiyen bir tür olarak ortaya çıkmış olmasını da açıklamaktadır.

## Neanderthaller

Yedi milyon yıllık insanlık tarihinde 20 farklı insan türünün yaşadığına ve bunlardan sadece birinin günümüze kadar gelebildiğine inanılmaktadır. Modern insan olan *Homo sapiens*'in de *Homo erectus*'tan türediği önerilmekte, fakat uzun bir süre Afrika'da evrilip günümüzden yaklaşık 150-200 bin yıl önce oradan ayrıldığına inanılmaktadır. Bir diğer öneri ise modern insanın erken *Homo*'dan (*Homo ergaster*) türediği şeklindedir. Ancak fosiller modern insanın yalnız olmadığını, onunla aynı zaman diliminde Neanderthal (*Homo neanderthalensis*) adını verdiğimiz bir diğer insan türünün daha yaşamış olduğunu ortaya çıkardı.

Neanderthallerin tarihlerinin günümüzden yaklaşık 300 bin yıl öncesine uzandığı sanılmaktadır. Hem Fransa'da hem de İsrail'de bulunan arkeolojik kalıntılar, modern insanlarla Neanderthallerin eşzamanlı yaşadıklarını gösteriyor. Neanderthallerin beyinleri bizimki ile aynı büyüklükteydi, boyları bizimkine çok yakındı. Yalnız biraz daha kaba bir yapıları vardı. Onların yolculuğu da Afrika'da başladı. Kazılar Neanderthallerin alet yaptıklarını da kanıtlıyor. Özellikle Avrupa'da yoğunlaşmış, çok sayıda Neanderthal kalıntısı bulundu. Ülkemizi de içine alan ve hatta Kafkaslara kadar uzanan bölgede bir zamanlar yarım milyon Neanderthal insanının yaşamış olduğu tahminler arasında.

Peki bizi, yani modern insanları onlardan ayıran neydi?

Neanderthaller, modern insan gibi alet yapıp kullanıyorlardı, yani belli bir teknolojik altyapıya sahiplerdi. Ancak modern insanın sahip olduğu ve mağara resimlerinde delillerini gördüğümüz kültürel bir yapı Neandethallerde yoktu. Öyle görünüyor ki insanlar arasındaki iletişim, hangi insan türünün hayatta kalıp hangi türün soyunun tükeneceğini belirleyen en önemli faktör

oldu. Neanderthaller işte bu noktada kaybettiler. Nasıl mı? Gelin, bu konudaki en inandırıcı teoriyi birlikte inceleyelim.

New York Mount Sinai Tıp Fakültesi'nden Dr. Jeffrey Laitman, Neanderthal ve modern insanın kafataslarını karşılaştırırken küçük ama önemli bir farklılık keşfetti. Beynin tabanı ile ilgiliydi bu farklılık. Neanderthal kafatasında beyin tabanı düz, modern insanda yuvarlaktır. Aradaki fark boğazın üst kısmına karşılık gelir. Burası ses kutusunun bulunduğu bölümdür. Dr. Laitman sadece fosilleri değil, şu anda yaşamakta olan gorilleri, orangutanları ve maymunları da inceledi. Onların beyin tabanı da Neanderthallerinki gibi düzdü. Çok ilginçtir, Laitman aslında bebeklerin beyin tabanının da düz olduğunu, ama bunun kısa zamanda değiştiğini bildirerek şunları eklemektedir: "Bebeklerin ses kutuları da boğazın üst kısmındadır. Bebekler burunlarından nefes alıp verirler ve bu yapıya bağlı olarak nefes alıp verirken aynı anda yutkunabilirler. Çünkü yemek borusu ve nefes borusunun girişleri arasında belli bir mesafe vardır. Bebeğin gelişmesi devam ettikçe olağanüstü bir şey gerçekleşir ve ses kutusu aşağıya yani boyuna doğru inmeye başlar. Bu iniş aslında tehlikeli bir yolculuktur. Çünkü boğazdaki bütün sinir ve kas yapısını ve onlar arasındaki bağlantıları değiştirir. Yaş ilerledikçe yani bebek büyüdükçe gırtlak aşağı doğru iner ve hava borusu ile yemek borusu yan yana gelir. Bu nedenledir ki, yemek arada bir nefes borusuna kaçabilir. Halbuki bu değişim diğer hiçbir memelide gerçekleşmez; yani maymunun veya köpeğin gırtlak yapısı, bebeğin gırtlak yapısı gibidir. Bu değişim olağanüstü bir kabiliyeti de beraberinde getirir. Gırtlağın aşağı inişi ile ses kutusunun hacminin artması, istediğimiz şekilde değişik sesler çıkarabilmemizi, yani konuşmamızı sağlar. Neanderthallerin gırtlaklarının yukarıda olmasının anlamı, bizim gibi sesler çıkaramamış yani bizim gibi konuşamamış olmalarıdır. Bazı dil bilimciler Neanderthallerin bu yapı nedeni ile a, e, i, ü gibi sesleri çıkaramadıklarını da belirtmektedir.

İnsanı diğer canlılardan ayıran konuşma kabiliyeti çok büyük ihtimalle onu kendisine en yakın olan Neanderthallerden de ayı-

ran yegâne faktör oldu. Doğa şartlarının son derece acımasız olduğu ve özellikle küresel soğuma ve kuraklık nedeni ile besin kaynaklarının gittikçe kıtlaştığı bir devirde, modern insanların bu kaynakların yeri hakkındaki bilgiyi birbirlerine aktarmaları, hayatta kalmalarını sağladi. Modern insanın ataları çok büyük ihtimalle konuşarak birbirlerine kaynakların yerlerini öğrettikleri gibi yine iletişim sayesinde var olan kaynaklardan en iyi şekilde yararlanmayı da becerebildiler. Yine teoriye göre, konuşamayan Neanderthaller bilgi aktarımını gerçekleştiremedikleri için kaynaklardan faydalanamadılar ve zaman içinde sayıları azalarak yok oldular.

İklim konusunda son zamanlarda ileri sürülen bir diğer görüş, iklimin ve iklime bağlı olarak çevrenin çok kısa sürede değişmesinin Neandethallerin yok olmasına neden olduğunu ileri sürüyor. Örneğin ağaçlık alanların çok kısa sürede otlak alanlarına dönüşmesi, daha önce ağaçları kendilerine korunma ve saklanma yeri olarak kullanan Neanderthalleri avlanma tekniklerini değiştirmeye zorladı. Bu yeni koşullarda kendilerini korumayı beceremeyen Neanderthallerin sayısı çok kısa sürede azaldı. Bu tür hızlı çevresel değişimlerin sayısının artması Neanderthallerin sayılarının giderek daha da azalmasına ve sonuçta yok olmalarına neden oldu.

Yukarıda da bahsettiğimiz gibi *Homo*'lar, ana besin kaynağı olarak eti seçip bunun sonucunda olağanüstü bir beyin gelişimi sağladılar. Beyin gelişimi insan topluluklarında kültürün gelişmesine de önayak oldu. Kültür ve medeniyet ancak iletişimle mümkün olabilirdi. Binlerce yıl öncesine ait mağara resimleri, modern insanların kendi aralarında iletişim kurmakla kalmayıp gelecek nesillere de bilgi aktardıklarını kanıtlamakta. Modern insanın soyunu devam ettirebilmesine karşın Neanderthallerin ortadan kalkmasında en önemli faktör, büyük ihtimalle iletişim yetersizliği ve bunun sonucunda kültürel gelişimden yoksunluk oldu. Neanderthal kalıntıları arasında, yaşamlarının kültürel bir boyutu olduğuna dair bir örnek bulunamamıştır. Günümüzden yaklaşık 30-40 bin yıl önce Avrupa'nın büyük bir kıs-

mının buzullarla kaplı olduğu hatırlanırsa, çok sınırlı besin kaynaklarına ulaşanların toplum olarak daha gelişmiş modern insanlar olduğunu, gelişememiş Neanderthallerin ise hayatta kalamayıp tarihten silindiğini farz etmek sanırım oldukça gerçekçi bir yaklaşım olacaktır.

2002 yılında Neanderthallerle modern insanlar arasındaki en önemli fark olan konuşma kabiliyeti hakkında çok önemli bir veri elde edildi. İngiltere'nin önemli araştırma merkezlerinden biri olan Wellcome Trust Merkezi'nden Simon Fisher ve Cecillia Lai, konuşma kabiliyetini sağlayan genlerden birini keşfedip FoxP2 adı verilen bu genin yedi numaralı kromozom üzerinde bulunduğunu belirlediler. Bu araştırmacılar günümüzden yaklaşık 200 bin yıl önce bu genin yapısında önemli bir değişiklik meydana geldiğini ve bu değişimin, birbiri ile konuşabilen ve iletişim kuran modern insanların ortaya çıkmasında çok önemli bir basamak olduğunu ileri sürdüler. Konuşma gibi son derece karmaşık bir işlevin tek bir gen tarafından idare edildiğini söylemek aslında pek doğru olmaz. Nitekim araştırmanın lideri Dr. Fisher da bu gerçeği göz önüne alarak, aslında FoxP2 geninin bulmacanın sadece bir karesini teşkil ettiğini söylemekte.

Neanderthallerle modern insanların aynı zamanlarda yaşamış olmaları, eminim bu iki insan türü arasında DNA alışverişinin olup olmadığı sorusunu aklınıza getirmiştir. 1856 yılında Almanya'da bir tesadüf eseri bulunan ilk Neanderthal kalıntısına ait DNA diziliminin belirlenmesi, bu sorunun cevabının kesinlikle "hayır" olduğunu kanıtladı. 2006 yılında Alman ve Amerikalı araştırmacılardan oluşan bir grup, *Science* dergisinde yayımladıkları bir makalede, Neanderthal kemiklerinden yalıttıkları DNA'nın dizilimini belirleyerek günümüz insanının DNA'sı ile karşılaştırdıklarını duyurdular. Sonuçlar, Neanderthal DNA'sının modern insan DNA'sına karışmamış olduğunu, yani bu iki tür arasında genetik malzeme alışverişi olmadığını gösterdi. Bununla beraber veriler, Neanderthallerin diğer canlılarla karşılaştırıldığında modern insanlara çok daha fazla benzediğini gösterdi. Neanderthal DNA'sının tamamının dizilimi-

nin belirlenmesi, modern insana olan benzerliklerini ve farklılıklarını göstermede en önemli delil olacaktır. Almanya'nın Leipzig kentinde bulunan Max Planck Evrimsel Antropoloji Enstitüsü araştırmacılarından Svante Pääbo ve ekibinin çok yakında Neanderthal DNA'sının dizilimini tamamlaması bekleniyor. Bu dizilimin bilinmesi aynı zamanda Neanderthalleri geri getirmeye doğru atılmış önemli bir adım da olacak.

## Havva Varsayımı

İnsanlığın kökeni hakkındaki bilgilerimiz uzun bir süre, başka bir alternatif olmaması nedeni ile kazılarda elde edilen bulgulara dayandı. İlk insanın nerede ortaya çıktığı konusunda değişik fikirler öne sürüldü, ancak bunlardan özellikle ikisi kabul gördü. Bu tezlerden biri, ilk insanların yerküremizin değişik bölgelerinde, eşzamanlı ve birbirlerinden bağımsız olarak ortaya çıktığıydı. Diğer tez ise, aslında tek bir kaynağı olan insanlığın milyonlarca yıl önce dünyanın belli bir bölgesinde ortaya çıkıp aradan geçen zaman içinde yerküreye dağıldığı şeklindeydi. Ancak moleküler yaşam bilimleri tekniklerinin, özellikle gen teknolojisinin antropolojiye uygulanması, insanlığın kökeni hakkındaki belirsizlikleri de büyük oranda ortadan kaldırdı. Büyük oranda diyorum, çünkü günümüzde bile bu iki görüşün savunucusu iki ayrı grubun varlığı devam etmekte.

DNA dizilimine dayalı veriler, bugün yerküremizin sakinleri olan insanların tek bir kökene sahip olduğunu gösteriyor. Şimdi gelin bu çalışmalara ve elde edilen bulgulara bir göz atalım.

1987 yılı Ocak ayında Kaliforniya Üniversitesi araştırmacılarından Allan Wilson ve çalışma arkadaşları Rebecca Cann ve Mark Stoneking *Nature* dergisinde bir makale yayımladılar. Makale, şu anda dünya üzerinde yaşayan bütün insanların genetik malzemesinin 200.000 yıl önce Afrika'da yaşamış olan tek bir kadından geldiği sonucunu bildiriyordu. Haber anında günlük gazetelere de yansıdı. Gazetelerden biri haberi, ilk kadın Havva'ya atıfta bulunarak "Hepimizin Annesi - Bilim İnsanının Teorisi" başlığıyla vermişti. O günden sonra bu tez bilim çevrelerinde "mitokondriyal

Havva" olarak anılmaya başladı. Bu ismin nedeni, Wilson ve arkadaşlarının çalışmalarının mitokondri DNA'sı üzerinde yoğunlaşmış olmasıydı. Farklı ırklardan ve bölgelerden 147 kişinin mitokondri DNA'smın dizilimini belirlemiş ve birbirleriyle karşılaştırarak benzerliklerini ve farklılıklarını incelemişlerdi. Araştırmalarına temel oluşturan düşünce, dünyanın farklı bölgelerinde yaşayan, farklı ırklardan insanların DNA dizilimlerindeki benzerliklerin veya farklılıların insanın kökeni hakkında önemli ipuçları vereceğiydi. Eğer insanlar dünyanın farklı yörelerinde aynı anda orta çıktıysa, o zaman DNA dizilimlerinde gruplaşmalar olmalıydı. Örneğin, Afrika'da ortaya çıkmış olan grubun bugünkü çocuklarının DNA'ları birbirlerine daha yakın, ama örneğin Avustralya insanlarının DNA'sından farklı olmalıydı. Sonuçta kaç farklı noktada insan türü ortaya çıkmışsa, DNA dizilimleri arasındaki çeşitlilik de o kadar olmalıydı. Eğer tek bir köken söz konusu ise, DNA örnekleri dünyanın neresinden ve hangi ırktan gelirse gelsin büyük bir benzerlik göstermeliydi.

Elde edilen sonuç ikinci senaryoyu doğruladı. Dünyada yaşayan hemen hemen her ırkı ve grubu temsil eden bu 147 kişilik grubun DNA'ları çok büyük bir benzerlik gösteriyordu. Bu sonuç bütün insanların ortak bir atadan geldiğinin kanıtıydı.

Haber sadece bilim insanlarının değil, hemen hemen herkesin büyük ilgisini çekti. Çünkü herkesi ilgilendiren ve hatta her bir fertle doğrudan ilgisi olan bir buluştu bu. Wilson ve arkadaşları basına bu konunun ilkleri olarak yansıdılar ama, onlardan dört yıl önce bir başka Amerikalı bilim insanı aynı sonuçları yayımladığı halde basından aynı ilgiyi görmemişti. Emory Üniversitesi'nden Douglas Wallace, 1983 yılında yayımladığı makale için Wilson ve arkadaşlarınınki kadar provokatif bir başlık seçmemişti çünkü. Hem Wilson'ın hem de Wallace'ın gruplarının ulaştıkları sonuç aynıydı ve insanların mitokondri DNA'larının ortak bir atadan, tek bir kadından gelmiş olduğunu doğruluyordu.

Şimdi bir adım daha ilerleyip bu çalışmalara biraz daha yakından bakalım ve bu araştırmacıların neden mitokondri DNA'sı ile çalıştıklarının arkasında yatan sırrı öğrenelim.

Vücudumuzdaki her bir hücrede enerji santralleri olarak nitelendirebileceğimiz, "mitokondri" adı verilen organeller vardır. Burada üretilen enerji, hücrenin faaliyetlerini yürütmesi için kullanılır. Hücrelerimiz, yeni moleküller sentezleme, DNA'sını kopyalama, çeşitli enzim faaliyetlerini yürütme gibi faaliyetleri gerçekleştirmek için büyük miktarda enerjiye ihtiyaç duyar. Enerji gereksinim düzeyine göre hücrelerimizdeki mitokondrilerin sayısı birkaç bine kadar çıkabilir. Koşmamızı, bisiklete binmemizi veya ağır şeyleri kaldırmamızı sağlayan kas hücrelerimiz, diğer dokularımıza göre çok daha fazla enerjiye ihtiyaç duyar. Bu nedenle kaslarımızın her bir hücresinde, diğer hücrelere göre daha fazla mitokondri bulunur. Mitokondriler genetik açıdan da farklılık göstermektedir: Hücrenin çekirdeğindeki DNA'dan bağımsız olarak, kendilerine ait olan özel DNA'ları vardır.

Mitokondrinin genetik malzemesini hücrenin çekirdeğindeki kromozom DNA'sı ile karşılaştırdığımızda, ondan çok çok küçük olduğunu görürüz. Tek bir mitokondrinin genetik malzemesi 16.600 bazdan oluşur. Hücre çekirdeğinde bulunan ve karakterlerimizi belirleyen genetik malzeme ise 3 milyar baz çiftinden oluşmuştur. Kromozomlarımızda yaklaşık 25-30 bin gen bulunmaktadır. Enerji santrali mitokondrinin DNA'sında ise sadece 37 adet gen vardır. Mitokondrinin kendi özel genetik malzemesi olmasının yanı sıra çok önemli bir özelliği daha vardır: DNA'sı nesilden nesile aktarılırken çekirdek DNA'sının izlediğinden farklı bir yol izler. Çekirdek DNA'sında anne ve babadan gelen genler arasında parça değişimi gerçekleşirken mitokondri DNA'sında böyle bir parça alışverişi sözkonusu değildir. Dolayısıyla mitokondri DNA'sı hiçbir değişikliğe uğramadan nesilden nesile aktarılır.

2. Bölüm'de açıklandığı üzere, her bir hücremizin çekirdeğinde, genlerimizi taşıyan ve 23'ü annemizden, 23'ü de babamızdan gelmiş olan toplam 46 kromozom bulunmaktadır. Sperm ve yumurta hücrelerinin oluşumu esnasında bilim dünyasında "rekombinasyon" adını verdiğimiz parça değişimi gerçekleşir. Eşle-

nik kromozomlar hücrenin ekvatorunda karşı karşıya dizilir ve aralarında tamamen şansa bağlı olarak parça değişimi olur. İşte bu parça değişimi nedeni ile anne ve babamızın genetik malzemesini taşımamıza ve onlara benzememize rağmen aslında onlardan farklıyızdır.

Rekombinasyon olayının nasıl işlediğini daha iyi kavramak için elimizde, terzilerin devamlı olarak boyunlarında taşıdıkları ve kumaş ölçümünde kullandıkları plastik mezuralardan iki adet olduğunu düşünelim. Bunlardan biri kırmızı, diğeri sarı olsun. Uzunluk ölçümlerinde kullanılmak için yapılmış bu mezuralar, uzunlukları boyunca santimetrelere ayrılmıştır. Her iki mezurayı yan yana paralel bir şekilde, aynı santimetreler yan yana gelecek şekilde masanın üzerine yerleştirdiğimizi düşünelim. Bir makas ile bu iki mezurayı yerlerinden oynatmadan, farklı noktalardan enine kestiğimizi varsayalım; örneğin 3, 6, 25, 32, 65, 79, 90 ve 95. santimetrelerden. Şimdi makası bırakalım ve her iki mezura arasında aynı santimetrelere karşılık gelen parçalar arasında takas yapalım. Örneğin sarı mezuranın 3. ve 6. santimetreleri arasındaki parçayı alıp kırmızı mezuranın 3. ve 6. santimetreleri arasındaki parça ile değiştirelim. Sonra kırmızı mezuranın 25. ve 32. santimetreleri arasındaki parçayı, sarı mezuranın aynı kısmı ile takas edelim. Bu takasa her iki mezuranın uzunluğu boyunca devam edelim.

Bu parça değişimi tamamlandıktan sonra, yeni oluşan mezuraların parçalarını yapıştırıcı ile uç uca birleştirelim. Parçaları birleştirdiğimizde elimizde yine iki mezura kalacak, ikisi de 0'dan 100'e kadar santimetrelere ayrılmış olacaktır. Ancak elimizdeki mezuralar başlangıçtaki gibi tek renkli değil, bazı yerleri sarı bazıları da kırmızı olan iki farklı mezuradır artık. Burada çok önemli olan bir nokta, yeni mezuraların her ikisinin de hâlâ doğru ölçüm yapabiliyor ve normal işlevini görüyor olmasıdır. Çünkü takası, tamamen eşlenik parçalar arasında yaptık. Kromozomlar arasındaki parça değişimi (rekombinasyon) işte bu şekilde meydana gelmektedir.

Bir bebeğin oluşumunu sağlayacak yumurta ve sperm hücreleri hazır hale gelirken, önce yumurtanın veya spermin "öncü hücreleri"nde rekombinasyon olayı gerçekleşir. Önce, bizim mezura örneğimizdeki gibi eşlenik kromozomlar (23 çift) hücrenin ekvatorunda dizilir. Bu olay annede yumurta öncü hücresinde gerçekleşirken babada da spermi oluşturacak öncü hücrede gerçekleşir.

23 çift kromozom kırmızı ve sarı mezura örneğindeki gibi yan yana gelir ve tamamen tesadüfe bağlı biçimde aralarında parça değiştirirler. 23 çift kromozomda binlerce parça değişimi olacağı için, rekombinasyon sonunda ortaya çıkacak sperm veya yumurta hücrelerinin taşıdığı kromozomlar, anne ve babanın kromozomlarından çok farklı bir yapıya sahip olur. Dünyaya gelecek bebeğin oluşması için sperm ve yumurta birleşirken, işte bu parça değişimine uğramış kromozomlar aktarılır. Doğacak çocuk, özelliklerini bu yeni oluşan kromozomdaki bilgilerden alacağı için bazı özellikleri anneye, bazı özellikleri babaya benzeyecek, bununla birlikte pek çok özelliği de onlardan farklı olacaktır. Buradan anlaşılacağı gibi, sonuçta anne ve babanın kromozomlarının yeni bir kombinasyonu ortaya çıktığı için, çocuklar anne ve babaya benzemekle beraber onların tıpatıp aynısı değildir.

Mitokondrinin genetik malzemesi, rekombinasyon olayı açısından bir istisnadir. Çünkü mitokondrilerde karşı karşıya gelip parça değiştirecek iki ayrı eşlenik DNA molekülü yoktur. Bunun sonucu olarak mitokondri DNA'sı hiçbir değişime uğramaksızın çocuklara aktarılır.

Yapısı cevizi andıran bu enerji santralleri, yeni oluşacak canlıya yalnız yumurta hücresinden, yani sadece anneden geçer. Bunun bir anlamı da sizin mitokondrinizin, size annenizden gelmiş olması ve yapı olarak annenizin mitokondrisinin tıpatıp aynısı olmasıdır. Annenizin mitokondrisi de ona, kendi annesinden yani sizin anneannenizden geçmiştir. Anneannenizin mitokondrisi ise ona kendi annesinden gelmiştir ve onunkiyle aynı yapıya sahiptir. Eğer anneannenizin, annenizin ve sizin mitokond-

ri DNA'larınızm dizilimini belirler ve karşılaştırırsanız, aynı olduklarını görürsünüz. İşte bu şekilde binlerce nesil geriye doğru gidildiğinde, sonuçta bütün insanların tek bir anneden geldiği ortaya çıkmış olur; ki bu da bu keşfin bilim tarihine "Havva varsayımı" olarak geçmesine neden olmuştur.

Mitokondrinin bir diğer önemli özelliği de, değişim açısından çekirdek DNA'sına göre daha hassas olmasıdır. Bilimsel çalışmalar, mitokondri DNA'sında nesiller boyu gerçekleşen değişimin, çekirdek DNA'sına kıyasla beş veya on kat daha hızlı olduğunu göstermektedir. Bir milyon yıllık süre içinde mitokondrinin her 100 bazında bir veya iki bazın değişime (mutasyona) uğramış olduğu tahmin edilmektedir. Farklı ırklardan olan ve farklı coğrafi bölgelerde yaşayan insanların mitokondri DNA'ları karşılaştırıldığında, ortaya çıkacak farlılık veya benzerlik hem onların birbirlerine ne kadar yakın olduklarını gösterecek, hem de bu yakınlığın tarihi süreci hakkında bilgi verecektir. Eğer ilk insanlar dünyanın değişik yörelerinde eşzamanlı olarak ortaya çıkmışlarsa, her bir gruba özgü olan ve o grubu diğer gruplardan ayıran bir mitokondri dizilimi söz konusu olacaktır. Diğer yandan eğer "tek köken" varsayımı doğru ise, bütün insanların mitokondri DNA'ları birbirine çok benzeyecektir. Wilson'ın ve Wallace'ın gruplarının çalışmaları, modern insanların mitokondri DNA'ları arasında çok az fark olduğunu ortaya koydu.

Bu gerçek, modern insanların Afrika kökenli olduğunu ve Afrika'dan bütün dünyaya dağıldıkları tezini doğruluyordu. Wilson ve arkadaşlarının bulguları, modern insanın atalarının 140 bin ila 290 bin yıllık bir geçmişe sahip olduklarını da gösteriyordu.

Burada hemen şunu belirtmek gerekir ki, Wilson ve arkadaşlarının sonuçları, 140 bin ila 290 bin yıl öncesindeki zaman diliminde insanların var olmadığı şeklinde değil, bugün yaşayan modern insanın atalarının günümüzden 140 bin ila 290 bin yıl önce Afrika'da yaşamış olduğu şeklinde yorumlanmalıdır. Mitokondri DNA'sının çocuklara yalnızca annelerinden geçi-

yor olduğu gerçeği, hepimizin geçmişinde Afrika'da yaşamış tek bir kadının olduğu sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Hem bilim dünyasında hem de günlük basında üne kavuşan "Mitokondrial Havva" veya "Havva varsayımı" işte böylece ortaya çıkmıştır.

## Âdem Varsayımı

Diğer bazı bilim dallarında olduğu gibi özellikle moleküler yaşam bilimlerinde de çok önemli bir kural vardır: Bir konuda kesin hükümler verilebilmesi için, elde edilen sonuçların tek bir yöntemle değil, en azından iki farklı yöntemle elde edilebiliyor olması gerekir. DNA'ya dayalı olarak elde edilen verilerle "Havva varsayımı"na ulaşılmış olması çok önemli bir keşif olmakla birlikte, farklı bir yöntemle aynı sonuca ulaşılmasıyla inandırıcılığı çok daha fazla güçlenecekti. Çünkü Havva varsayımı özellikle antropoloji alanında çalışan bilim insanları arasında beklendiği şekilde kabul görmemişti. Bir gruba göre, modern insanın ataları sadece 140-290 bin yıl önce değil, 2 milyon yıl önce Afrika'dan ayrılmış olan küçük bir gruptu. Bu görüşe göre, aradan geçen iki milyon yılda bu küçük gruptan gelen insanlar dünyanın değişik kıtalarına ulaşmış ve bugünkü insanlığı oluşturmuşlardı. Bu nedenle Havva varsayımını ya doğrulayacak ya da yalanlayacak bilimsel veriler pek çok araştırmacının beklentisi haline gelmişti. Bu beklentiler 2000 yılında yayımlanan bir bilimsel makale ile cevaplandı. Çalışmanın lideri Stanford Üniversitesi'nden İtalyan asıllı Luigi Luca Cavalli-Sforza'ydı.

Milano'nun tanınmış Sforza ailesinden gelen Cavalli-Sforza, küçük yaşlardan itibaren bilime ilgi duymuştu. Özellikle onlu yaşlarında zamanının çoğunu mikroskop altındaki örnekleri incelemekle geçirmiş bir gençti. On altı gibi çok genç bir yaşta, Mussolini'nin ordusuna katılmak yerine tıp fakültesine kaydolmuştu. Kariyerini hem hasta bakımı hem de araştırma üzerine kurdu. Uzun bir süre bakteri genetiği üzerinde çalıştı. Daha önce papaz olmak için eğitim gören, ama daha sonra lisansüstü öğrenim için kendisinin laboratuvarına gelen bir öğrenciden duyduk-

ları Cavalli-Sforza'yı insan genetiğine yöneltti. Bu öğrenci, kilisenin yıllar boyunca bütün evliliklere ve bu evliliklerden olan çocuklara ait çok düzenli kayıtlar tutmuş olduğunu söyledi. Genetikçi olan Cavalli-Sforza, böyle bir veritabanının bir hazine olduğunu hemen fark etti ve çalışmalarını insan genetiğine kaydırdı.

Cavalli-Sforza, Wilson ve Wallace'ın bulgularının kanıtlanmasının bir yolu olduğunu biliyordu. Havva varsayımına benzer bir şekilde, ama anneden değil de sadece babadan oğula geçen genetik malzemenin incelenmesi ile Havva varsayımının doğruluğu belirlenebilirdi. Böyle bir genetik malzeme vardı, o da sadece babadan oğula geçen ve bebeğin erkek olmasını sağlayan Y kromozomuydu.

Burada sırası gelmişken cinsiyetin genetik temeline kısaca göz atalım. Yeni doğacak çocuğun özelliklerinin anne ve babadan gelen 23 çift kromozomda taşındığını daha önce belirtmiştim. Bu 23 çift kromozomun bir çiftine cinsiyet kromozomu adı verilir. Cinsiyet kromozomları, büyüklük açısından tezat teşkil eder. Anneden yumurta hücresi aracılığı ile çocuğa geçecek tek cinsiyet kromozomu X kromozomudur. Baba sperm aracılığı ile çocuğuna ya X kromozomunu ya da karyotip şemasının en küçük kromozomlarından biri olan Y kromozomunu aktarır. Eğer hem anneden hem de babadan X kromozomu gelmişse (XX) bebek kız olur. Eğer anneden X kromozomu gelirken, spermle taşınan kromozom babanın Y kromozomu ise (XY) çocuğun cinsiyeti erkek olur. Bu nedenle istatistiki olarak bebeğin erkek veya kız olma olasılığı eşittir, yani % 50'dir. Y kromozomu sadece spermler aracılığı ile babadan erkek çocuğa geçtiği için, Cavalli-Sforza farklı ırkların erkeklerinin Y kromozomlarının incelenmesi sonucunda, tek bir atadan gelip gelmediklerinin belirlenebileceğini öngörmüştü.

Eğer Havva varsayımı doğru ise, dünyadaki farklı bölgelerde yaşayan ve farklı ırklardan erkeklerin Y kromozomlarının dizilimleri de -ortak bir büyükbabadan geldikleri için- çok yakın olmalıydı. Sadece mitokondri DNA'sındaki benzerliğin ortaya çıkması belki tesadüf eseri olabilirdi, ama hem mitokondri DNA'sında

hem de onunla fiziksel olarak hiçbir ilgisi olmayan, hatta hücre içindeki yeri bile farklı olan Y kromozomunun DNA'sında aynı benzerliğin ortaya çıkması tesadüf eseri olamazdı.

Cavalli-Sforza'nın grubunun araştırmaları, Wilson ve Wallace'ın bulgularını destekleyen veriler üretti. Dünyanın farklı bölgelerinden ve farklı ırklardan gelen erkeklerin Y kromozomlarının DNA dizilimi çok büyük bir benzerlik taşıyordu. Bu bulgular Havva varsayımının gösterdiği gibi, insanlığın birbirinden bağımsız gruplar halinde dünyanın farklı noktalarında ortaya çıkmadığını, en azından bugün yaşayan insanların çok küçük bir grubun nesilleri olduğunu ispatlıyordu. Böylece Havva varsayımındaki belirsizlik de ortadan kalkmış oldu. Cavalli-Sforza grubunun bulguları sadece "ortak ata" varsayımını doğrulamakla kalmadı, insanın kökeninin Afrika olduğunu ve günümüz insanının atalarının 150 bin yıl önce Afrika'nın kuzeydoğusunda yaşayan bir grup olduğunu da gösterdi.

Daha önce de belirttiğim gibi bu sonuç, 150 bin yıl öncesine ait zaman diliminde insanlığın var olmadığını değil, günümüz insanının atalarının 150 bin yıl önce Afrika'da yaşamış ve sonraları Afrika'yı terk etmiş bir grup olduğunu gösteriyor. Köken konusunda elde edilen bulgulardan, Afrika'dan ayrılan küçük bir grup insanın önce kuzeye doğru göç ederek Ortadoğu'ya ulaştığını, oradan da dünyaya yayıldığını söyleyebiliriz.

Üçağızlı Mağarası sakinleri, işte 150 bin yıl önce başlamış bu büyük maceraya atılanların torunlarıydı. İlk grup Afrika kıtasından ayrılıp Ortadoğu'ya ulaştıktan sonra, önce kuzeye göç etmişti. Bir kısmı Ortadoğu'dan Türkiye'ye ulaştıktan sonra kıyıyı takip ederek batıya doğru yol aldı; bir diğer grup ise kuzeydoğu yönünde göç ederek Rusya üzerinden doğu Avrupa'ya, oradan batı Avrupa'ya ulaştı.

Ortadoğu'dan ayrılan bir diğer grup da Uzakdoğu'ya doğru göç etti. Bu grubun Avustralya kıtasına günümüzden 70 bin yıl önce ulaştığı tahmin ediliyor. Günümüz Güney ve Kuzey Amerika sakinlerinin atalarının, yine Afrika'dan ayrılan bu grubun bir kolu olduğu ve Rusya üzerinden, Asya ve Kuzey Amerika kıta-

larının buzullarla birbirlerine bağlı olduğu bir dönemde, Bering Boğazı'nı geçerek Amerika'ya ulaştığı tahmin edilmektedir.

İnsanlığın kökeni hakkında DNA dizilimi sayesinde ortaya çıkan bu bilgilere, çok farklı bir bilim dalından, dilbilimden de önemli bir destek gelecekti. Bu çalışmanın arkasında da Cavalli-Sforza vardı. Stanford Üniversitesi'nin meşhur dilbilimcilerinden Joseph Greenberg'in de ısrarları ile Cavalli-Sforza, genetik ve arkeolojik verilere, farklı ırkların ve milletlerin konuştukları dillere ait bilgiyi eklemeye karar verdi. Bunun nedeni, tarih boyunca genetik malzemede olduğu gibi, dillerde de değişiklik meydana gelmiş olmasıydı.

Diller de bir bakıma genetik bilginin izlediği yola benzer bir yol takip eder, zaman içinde değişime uğrar ve nesilden nesile aktarılır. Bu çalışmanın arkasındaki düşünce, genetik araştırmalarda kullanılan varsayım ile paraleldi. Eğer insanoğlu dünyada aynı anda farklı bölgelerde ortaya çıktıysa, konuşulan diller arasında da buna kanıt olacak farklı gruplar bulunmalıydı. Ama eğer günümüz insanının tek bir kökeni varsa, dünya dilleri arasında büyük bir benzerlik, bütün dillerin geçmişlerinde de ortak bir dil olduğuna dair deliller bulunmalıydı. Günümüzde yaşayan insanlar konuşulan dillere göre gruplandırıldıklarında ve bu gruplar da genetik benzerliğe göre oluşturulan gruplarla karşılaştırıldığında ortaya inanılmaz bir tablo çıktı: İki grup neredeyse bire bir örtüşmüştü. Cavalli-Sforza ve Greenberg bu sonuçlarla, Afrika'da yolculuğa başlayan küçük bir grup insanın günümüz insanlarının atası olduğuna dair önemli bir delili daha bilim dünyasına kazandırmış oldu.

## Sürprizler

Mitokondri DNA'sı ve Y kromozomlarının karşılaştırılması, insanların asırlar boyu yaptığı göçler konusunda da çok ilginç gerçekleri gün ışığına çıkardı. Örneğin, beklenenin tersine, kadınların erkeklere göre daha fazla göç etmiş olduğu belgelendi. Binlerce yıl önce erkeklerin uzun mesafelere seyahat ettiği, savaşlar nedeni ile kendi topraklarından çok uzak yerlere göç et-

mek zorunda kalmış oldukları tahmin edildiği için, ilk bakışta bu sonuç beklenene ters düşmüştü. Ancak genetik verilere baktığımızda, bu erkeklerin belli bir süre sonra yine geriye, kendi yurtlarına döndükleri anlaşılıyor. Genetik veriler ayrıca bu erkeklerin savaşa tek olarak gidip geriye eşlerle döndüklerini de ortaya çıkarıyor. Böylece kadınların genetik malzemesine, kendi yurtlarından çok, daha uzak noktalarda rastlanmasının nedenleri açıklanmış oluyordu.

Bugün dahi bu eğilimin devam ettiğini görüyoruz. Bildiğiniz gibi özellikle kırsal kesimlerde, uzaklara göç edenler ve gittikleri yerlerde kalanlar damatlar değil, genellikle gelinler olmaktadır. Geçmişte atalarımız arasında da böyle bir göç olduğunu düşünürsek, bu durum genetik açıdan belli bir mitokondri DNA dizi̇liminin birbirinden çok uzak yerleşim yerlerinde ortaya çıkmasını da açıklamaktadır. Bir başka ifadeyle, genellikle evlilik sebebiyle kadınlar yer değiştirmiş ve gittikleri yeni bölgelerde aile sahibi olarak kendi mitokondri DNA'larını taşıyan nesiller meydana getirmişlerdir.

Genlerin dünya coğrafyası üzerindeki göçü ve serüvenleri hakkında ilginç bir gerçek de Kolombiya'da yapılan bir çalışmada ortaya çıktı. Bu çalışmada Kolombiya'nın bugünkü sakinlerinin genetik yapıları, diğer bölgelerin insanlarınınki ile karşılaştırıldı ve özellikle X ve Y kromozomunun yapısına bakıldı. Kolombiya'da yaşayan erkeklerin Y kromozomlarının, aslında İspanya'da yaşayan erkeklerin Y kromozomu ile aynı olduğu bulundu. Bunun tek bir anlamı olabilirdi: İspanyollar Kolombiya'yı ellerine geçirdikten sonra orada yerleşerek bugünkü sakinlerin atalarını oluşturmuşlardı. Eğer bu gerçek daha önce bilinmiyor olsaydı, bu veri Kolombiya'yı koloni̇leştirenlerin İspanyollar olduğunun kesin ispatı olurdu. Nitekim bu çalışmada, bugünkü Kolombiyalıların Y kromozomlarının % 94'ünün Avrupa kökenli olduğu da belirlendi. Kolombiyalı kadınların mitokondri DNA'sı ise bugünkü İspanyol kadınlarınınkine değil Amerika kıtasının yerlilerininkine yakındı; fakat yerlilere ait Y kromozomu neredeyse ortadan kalkmıştı.

Kolombiya'yı işgal eden gemilerin sadece İspanyol erkeklerini taşıdığı bilindiğine göre bu Avrupalı erkekler, tüfek ve barutlarına ok ve yayları ile karşı koymaya çalışan Kolombiya yerli erkeklerinin neredeyse tamamını ortadan kaldırmış, yerli kadınları ise kendilerine eş yaparak günümüz Kolombiya sakinlerinin ataları haline gelmişlerdi.

Benzer bir durumu İzlanda ve İrlanda'da Y kromozomu ile mitokondri DNA'sının dağılımında görüyoruz. İzlanda'ya ilk ayak basanlar Kuzey Avrupalı Vikinglerdi; bölge insanlarının Y kromozomları da onlarınkine benzerlik gösteriyordu. Ancak mitokondri DNA'larının çoğunun, bugünkü İrlandalılarınkiyle aynı olduğu ortaya çıktı. Vikingler İzlanda'yı kolonileştirirken yanlarına İrlandalı kadınları almışlardı. Dolayısıyla, bugünkü İzlandalıların, Viking babaların ve İrlandalı annelerin torunları olduğu ortaya cıkmış oldu.

Belki daha çok ilginizi çekecek bir tespit de şuydu: Yapılan DNA analizleri, bugünkü Yahudilerin, Filistinlileri de içine alan Ortadoğulu diğer gruplarla aynı genetik yapıya sahip olduğu gerçeğini ortaya çıkardı. Aslında kutsal metinlerde Yahudilerle Araplardan bahsedilirken, İbrahim Peygamber'in iki farklı kadından (Sara ve Hacer) iki oğlu olduğu, bunlardan Sara'dan olma İshak'ın Yahudilerin, Hacer'den olma İsmail'in ise Arapların atası olduğu belirtilir. Genetik veriler dikkate alındığında da aynı gerçekle yüzleştiğimizi görünce, aynı babanın iki oğlunun soyu olan iki millet arasında akıtılan kanın, çok düşündürücü ve acı bir durum olduğu bir kez daha gözler önüne serilmektedir.

İnsan vücudunda yaşayan veya insana bulaşan mikroorganizmalar da insan türünün gerçekleştirdiği göçler hakkında bilgi sağladı. İnsanların pek çoğunun midesinde bulunan ve ülsere neden olan *Heliobacter pylori* adlı bakterinin genlerinin incelenmesi, bakterinin günümüzden 55 bin yıl önce Afrika'dan ayrılıp yeryüzünün diğer bölgelerine dağılmış olduğunu gösterdi. Bu tarih, insan türünün Afrika'dan ayrılış tarihine çok yakın. Bu bakterinin bir soyuna hem Doğu Asyalılarda hem de Güney

Amerikalılarda rastlandı. Bu da Güney Amerikalıların aslında Doğu Asya'dan gelmiş olduğunu gösteriyor.

2008 yılının Şubat ayında iki farklı araştırma grubu, *Nature* ve *Science* dergilerinde yayımlanan makalelerinde, değişik kıta, ülke ve yörelerde yaşayan 51 farklı topluluktan 1000 kişinin DNA'larını çok geniş çaplı bir karşılaştırmaya tabi tuttuklarını duyurdular. Bu çalışmaların öncekilerden farkı, sadece mitokondri veya Y kromozomunun genetik malzemesi ile sınırlı kalmamış olmasıydı. Araştırmacılar, daha sonra "Kanser" bölümünde detaylı olarak göreceğimiz ve SNP adı verilen DNA dizilimlerinin binlercesine bir arada bakmıştı. Buldukları sonuçlar daha önce yapılan antropolojik, arkeolojik, dilbilimsel ve genetik çalışmalarla varılan sonuçları destekliyordu: Birkaç yüz veya birkaç bin kişilik bir grup insan Afrika'dan ayrılıp bütün dünyaya dağıldı ve çoğalıp bugün yeryüzünde yaşayan 6,8 milyarlık insan topluluğunu oluşturdu.

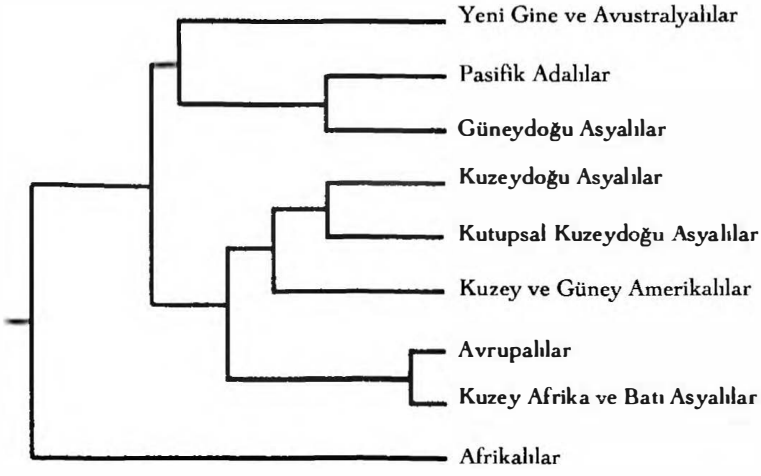
## Gerçekten Göründüğümüz Kadar Farklı mıyız?

Ankara ve İstanbul gibi büyük kentlerimizin kalabalık caddelerinde gezenler, örneğin Kızılay'dan Bakanlıklar'a doğru yürürken veya Eminönü'nde akşam vapurundan çıkan insanları seyrederken, birbirimizden ne kadar farklı olduğumuzu görüp üzerinde düşünmüşlerdir. Tek bir ülkenin vatandaşları arasındaki bu inanılmaz çeşitlilik, ABD gibi çok sayıda farklı etnik gruptan oluşmuş ülkelerde daha da belirgindir. Kimimizin teni koyu, kimimizin açık renklidir, kimimizin gözleri çekik, kimimizin göz kapakları biraz daha kabarıktır. Afrikalı olanların dudakları çok daha kalın, kuzey Avrupalıların ise incedir. Kutuplarda yaşayan Eskimoların boyları daha kısa, vücutları daha geniş yapılı, Afrika'da yaşayan insanların ise boyları genellikle daha uzun ve vücutları daha ince yapılıdır.

Ne var ki dışarıdan gözlenebilen bu çeşitliliğe rağmen, DNA verileri birbirimizin % 99,9 oranında aynı olduğumuzu ispatlı-

yor. Yani değişik ırklar ve milletler arasındaki fark binde 1'den fazla değil. Bu benzerliğin ne kadar güçlü olduğunu, insanlara çok benzeyen şempanzeler arasındaki genetik benzerliğe baktığımızda daha iyi anlıyoruz. Şempanzeler arasında bu farklılık, insanlar arasında olduğundan üç kat daha fazladır. Yine goriller ve orangutanlar arasında görülen genetik farklılık, insanlar arasında görülen farklılıktan, sırasıyla 2 ve 3,5 kat daha fazladır.

Farklı coğrafi bölgelerde yaşayan insanların genetik yapılarını incelediğimizde temelde beş farklı kümeleşmenin olduğunu görüyoruz. Bunlar Afrika, Avrupa/Ortadoğu, Doğu Asya, Okyanusya ve yeni Dünya (Güney ve Kuzey Amerika). Eğer örneklerin alındığı coğrafi bölgelerin sayısını artırırsak grup sayısının da artacağını ve yeni eklenen grupların, onlara en yakın iki grup arasında bir yerde bulunacağını tahmin edebiliriz. Gerçekten de, yapılan böyle bir çalışmada, örneğin Etiyopya'dan alınan örnekler yukarıdaki gruplara katıldığında, Etiyopya'nın Afrika ile Ortadoğu/Avrupa grubu arasında yer aldığı gözlendi. Çok sayıda coğrafi bölgenin eklenmesi, genetik farklılığın birbirinden kesin sınırlarla ayrılmış gruplar halinde olmadığını, devamlılık gösteren bir dağılım izlediğini ortaya koydu. Bunun bir diğer kanıtı ise, yukarıda bahsedilen beş bölgeyi oluşturan farklılığın, dünya genelinde insanlar arasında görülen farklılığın sadece küçük bir




İnsanlar arasındaki genetik benzerliği gösteren evrim ağacı

kısmını oluşturmasıdır. Bugün Afrika'da yaşayan insanlar arasındaki genetik farklılık, Afrika dışında yaşayan bütün insanlar arasındaki genetik farklılıktan daha fazladır. Bu gerçek, yukarıda bahsettiğimiz Afrika kökeni varsayımına da diğer bir delildir.

O halde, bu verilere dayanarak "ırk" hakkında ne söyleyebiliriz?

Genetik veriler klasik ırk tanımını (aynı morfolojiyi, deri rengini, dili, dini, kültürü, etnik yapıyı ve coğrafyayı paylaşan insan grubu) desteklememektedir. Irk, bilimsel bir gerçek olmaktan ziyade sosyal bir rahatsızlıktır. Toplumlar arasında uzun çağlar boyunca oluşmuş kültürel farklılıklar inkâr edilemez. Bununla birlikte, biyolojik açıdan anlamsız olan ırk ve etnik farklılık kavramı, ne yazık ki günümüzde bile insanların birbirlerini ortadan kaldırmalarına gerekçe olarak kullanılabilmektedir.

Carolus Linneaus'un en eski sınıflandırmalardan biri olan ve deri rengini esas alan sıralaması insanları dört gruba ayırıyordu:

- *Homo europaeus* (beyaz ırk)
- *Homo afer* (siyah ırk)
- *Homo asiaticus* (sarı ırk)
- *Homo americanus* (kırmızı ırk)

Yerküremizi paylaştığımız insan gruplarına biraz yakından ve kapsamlı olarak baktığımızda, aslında mantıklı gibi görünen bu sınıflandırmanın çok yetersiz olduğu açığa çıkmaktadır. Bir defa, insanları kaç ırka ayırabileceğimiz konusunda kullanılabilecek objektif ölçütler yoktur. Eğer ortak özellikleri esas alırsak, o zaman insan gruplarının sayısı iki yüze kadar çıkmaktadır. Yukarıdaki sınıflandırmada belli bir ırka atfedilen özellik, gerçekte bir diğer ırk grubunda da bulunmaktadır. Örneğin bugün Hindistan'da teni Afrikalı siyahlar kadar koyu olan, fakat yüzü kuzey Avrupalı yüz özelliklerini taşıyan çok sayıda insan bulunmaktadır. Tarih boyunca gerçekleşen göçler, seyahatler ve farklı gruplar arasındaki evlilikler "saf ırk" kavramını geçersiz kılan önemli faktörlerdir.

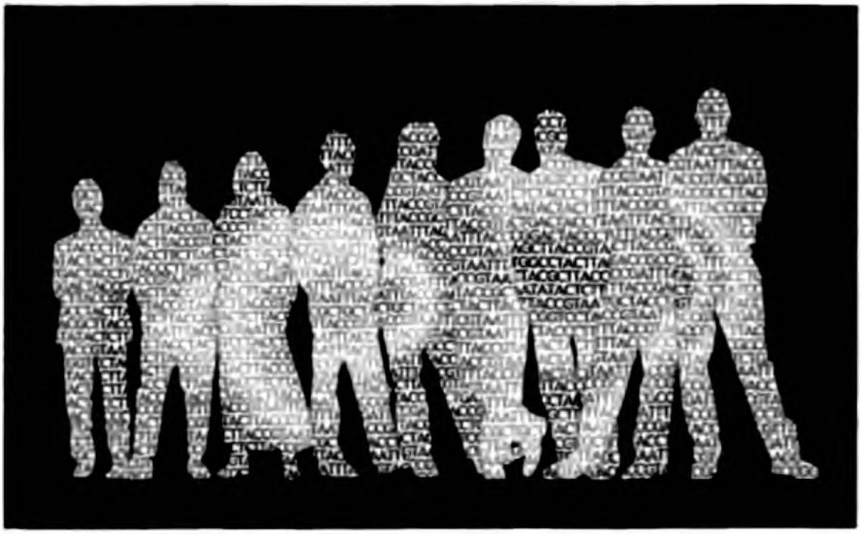
DNA açısından karşılaştırdığımızda, bugün kabul edilen ırkların birbirlerinden sadece % 15 civarında farklı olduklarını, ama belli bir ırk içinde, o ırkı oluşturan fertler arasındaki DNA farklılığına baktığımızda çeşitliliğin çok daha yüksek olduğunu ve % 85'lere kadar çıktığını görüyoruz. Bir diğer deyişle, DNA verileri de ırk kavramının geçersizliğini göstermektedir.

Bu arada ırk kavramının sosyal faktörlerin etkisi altında olduğunu da göz ardı etmemek gerekiyor. Çünkü tarih boyunca pek çok defalar ırk, insanları "üstün" veya "sıradan" biçiminde ayırmak amacıyla kullanılmış bir kavramdır. 1. Bölüm'de eugenik hareketini anlatırken bu konuya daha detaylı olarak değinmiştik. Özetle ırk kavramı sosyal olarak inşa edilen, fakat biyolojik temeli çok zayıf olan bir olgudur.

Irklar arasındaki benzerliği gördükten sonra aklınıza "peki o zaman ırklar arasında hiç mi fark yok?" diye bir soru gelecektir. Elbette farklılıklar var, ancak bu farklılıklar, zihinlerde yer etmiş olan "farklı ırk" kavramını destekleyecek güçten yoksun. İnsanlık tarihi boyunca elbette bazı genlerde değişiklikler meydana gelmiştir, ancak değişikliklerin sayısı son derece sınırlıdır. Bunlardan bazıları tıbbi açıdan öneme de sahiptir.

Genetik yapıdaki benzerlik ve farklılıkların tıbbi açıdan önemi nedir, birlikte onu irdeleyelim.

Bunu açıklamak için birkaç geni örnek olarak alacağım. "Angiotensinogen" geninin (AGT) değişik coğrafyalarda yaşayan insanlardaki yapısına ve bu yapının tıbbi açıdan önemine bir göz atalım. AGT geni kan basıncını ayarlayan mekanizmanın bir parçasıdır. Bu genin bir formu, o formu taşıyan insanların yüksek tansiyon hastalığına yakalanma olasılığını % 10 ile % 20 oranında artırır. Afrikalıların yaklaşık % 90'ında AGT geninin yüksek tansiyon yapıcı bu formu bulunmaktadır. Avrupalı popülasyonlarda ise bu formun bulunma ihtimali % 30'lardadır. Diğer yandan, anormal kırmızı kan hücreleri ile karakterize edilen "orak hücre anemisi" Afrika ve Akdeniz ülkelerinde yaygınken, kuzey Avrupa ülkelerinde az görülür. Kistik fibroz hastalığı açısından ise durum bunun tam tersidir: Afrikalılar arasında nadir



DNA verileri birbirimizin % 99,9 oranında aynı olduğumuzu ispatlıyor.

görülen bu hastalık, Kuzey Avrupa ülkelerinde daha yaygındır. Burada pek çok hastalığın olduğu gibi bu üç hastalığın da sadece belirtilen popülasyonlarda değil bütün popülasyonlarda, ama değişik oranlarda görüldüğünü belirtmem gerekiyor. Yani Afrikalı olduğu halde kistik fibroz, kuzey Avrupalı olduğu halde orak hücre anemisine yakalanmış hastalar da olabilir. Yukarıda bahsettiğim, bu hastalıkların ortaya çıkma sıklığı bakımından gruplar arasında görülen farktır. Bütün bu veriler, tıbbi uygulamalarda köken hakkındaki bilginin ışık tutucu olabileceğini gösterdiği gibi, bu bilgiye aşırı derecede güvenmenin doğru olmayacağını da kanıtlamaktadır. Özellikle, Afrika dışındaki popülasyonlar arasında genetik farklılığın çok az oluşu ve modern yaşamın sağladığı olanaklarla mesafelerin kısalarak farklı grupların bir araya daha kolay gelmesi nedeniyle, tıbbi uygulamalarda köken yerine kişisel farklılıkların temel alınması en doğru yaklaşımdır. Bu gerçekler şimdiden geleceğin tıbbına yön vermeye başladı bile: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün liderliğinde başlayan bir girişimle, kişisel farklılıkların dikkate alınmayıp hastalığa göre tedavi uygulanan günümüz tıbbı, kişinin genetik yapısının esas alındığı "kişisel tıp" uygulamalarına doğru büyük bir hızla yol almaya başladı.

IV. Bölüm

# Yaşam Kitabının Okunması: İnsan Gen Haritası

Güneş'in bulutsuz masmavi bir gökyüzünde parladığı, takvimlerin 26 Haziran 2000'i gösterdiği güzel bir yaz günüydü. Beyaz Saray'ın Doğu Odası'nda, yaylı çalgılar dörtlüsünün sunduğu klasik müzik, tarihi bir anı belgelemeye gelen misafirlerin konuşmalarına karışıyordu. Bu anı belgelemek ve kitlelere ulaştırmak için hazırlanmış heyecanlı bir beklenti içindeki basın mensupları kameraları ve mikrofonları ile sıralar halinde dizilmiş sandalyelerin arkasında hazır bekliyordu. Salonun diğer misafirleri, böyle bir olayı yerinde yaşamak için davet edilmiş seçkin kişilerdi. Odanın bir kenarında, Amerikan donanmasının bir kadın üyesi, başarılarının simgelerini göğsünde taşıdığı beyaz üniforması ile hem ABD'nin gücünü simgeliyor, hem de biraz sonra podyuma gelecek devlet başkanı için güvenli bir ortamı garantilemek için salondaki bütün hareketleri izliyordu. Podyumun yanında Amerikan Hava Kuvvetleri'nden bir başka

asker, aynı görevle bekliyordu. Podyumun her iki yanına yerleştirilmiş iki plazma TV'de büyük harflerle şunlar yazıyordu:

"YAŞAMIN KİTABI DEŞİFRE EDİLDİ: İNSANLIK İÇİN BİR DÖNÜM NOKTASI"

Silik bir DNA sarmalı resmi bu yazıya zemin olarak seçilmişti. Yaylı çalgılar dörtlüsünün son notaları ile başlayan birkaç saniyelik sessizlik, tok bir sesin anonsu ile bozuldu:

"Bayanlar baylar! Huzurlarınızda Amerika Birleşik Devletleri başkanı Sayın William (Bill) Jefferson Clinton."

Salona giren Bill Clinton, misafirlerin ayakta alkışları ile selamlandı. Başkan'ın bir yanında ABD hükümetinin parasal destek sağladığı Genom Projesi'ne liderlik yapan Dr. Francis Collins, diğer yanında ise gen haritasını belirlemek için özel sermaye ile yola çıkmış bir işadamı olan Craig Venter yer alıyordu.

Projede önemli rolü olan ve hatta projeyi, ABD'nin finanse ettiği fakat aslında kendi fikirleri gibi gören İngiltere başbakanı Tony Blair de uydu aracılığı ile bu törene Londra'dan katılıyordu. Blair'in yanında projeye önderlik etmiş, iki Nobel Ödülü'ne sahip az sayıdaki bilim insanından biri olan Fred Sanger vardı. Sanger bu ödüllerden birini proteinlerin dizilimini, diğerini ise DNA'nın dizilimini belirlemek üzere geliştirdiği teknikler için almıştı. Clinton bu tarihi anı ve elde edilen inanılmaz başarıyı şu sözlerle duyurdu;

"Yaklaşık iki yüzyıl önce, yine bu odada, Doğu Odası'nda, Thomas Jefferson ve yardımcılarından Meriwether Lewis muhteşem bir harita açtılar. Bu harita, Amerika'yı Atlantik Okyanusu kıyılarından Pasifik Okyanusu kıyılarına kadar boydan boya geçen Lewis'in seyahat ve keşiflerinin ürünü olarak ortaya çıkmıştı. Bugün yine aynı Doğu Odası'nda, daha da önemli olan bir haritaya bakmak üzere bütün dünya bizimle birlikte. İnsan gen haritasının ilk taslağının tamamlanmasını kutlamak üzere buradayız. Şüphesiz, bu harita, insanoğlunun şimdiye kadar ürettiği en önemli ve en harika haritadır." Clinton, gen haritasının ta-

mamlanmasının "Tanrı'nın dili"nin okunması anlamına geldiğini, sağlık alanında olağanüstü başarılara imza atılacak bir döneme girildiğini bildiriyor, hastalıkların tanısı, tedavisi ve önlenmesi konularında büyük çığırlar açılacağını haber veriyordu. Hatta biraz da ileri giderek, çocuklarımızın çocuklarının "kanser" kelimesini bir hastalık adı olarak değil, gökyüzünde bir grup yıldıza verilen ad olarak öğreneceklerini söylüyordu. Eski Yunanca yengeç demek olan "*karkinos*" kelimesi, "Yengeç takımyıldızı" olarak bildiğimiz yıldız grubuna da ismini vermiştir.)



Gen Haritası Projesi lideri Dr. Francis Collins

Daha sonra sözü alan Blair, bugün tanık olunan olayın, 21. yüzyılın en büyük keşiflerinden olan antibiyotiğin keşfinden bile büyük olduğunu, kalıtsal hastalıkların ve kanserin tedavisinde çok büyük ilerlemelerin sadece bir başlangıcı olduğunu dile getiriyordu.

Başkan Clinton mikrofonu Dr. Francis Collins'e bıraktı. Hıristiyanlığı "yeniden keşfetmiş" ve hayatını ona göre yaşamaya çalışan Collins "daha önce sadece Tanrı'nın bildiği insanoğlunun kitabına ilk kez göz atmanın verdiği mutluluğu yaşadığını" belirtiyordu.

Craig Venter ise, konuşmasında şu sözlere yer verdi:

"Yüz bin yıllık insanlık tarihinde çok önemli bir an yaşıyoruz. Bugün burada ilk defa insanoğlunun genetik kodunu okuduğumuzu duyuruyoruz. Bu, bilim için, özellikle tıp için yepyeni bir başlangıçtır. Pek çok hastalığın tedavisi için bir ilk adımdır".

Francis Collins, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün Genom Haritası Projesi'nin lideriydi ve bu görevi nedeni ile bir açı-

dan ABD hükümetini temsil ediyordu. Craig Venter ise özel bir şirketin kurucusuydu ve özel sektörün temsilcisiydi.

Craig Venter insan gen haritası üzerinde çalışan devlete bağlı üniversite ve araştırma kurumlarının çok yavaş ilerleme kaydettiklerini ileri sürmüş, bu işi onlardan daha kısa sürede bitireceğini iddia ederek bir anda basında en çok konuşulan kişi olmuştu. Craig Venter, aslında olaya bir işadamı olarak yaklaşmıştı. Celera adlı şirketinde haritayı bir an önce bitirerek DNA dizilimlerine patent almayı ve insanlık tarihinin belki de en büyük servetini kazanmayı düşlemişti. O nedenle henüz proje %100 tamamlanmadan, projenin bittiğini ilan etmeye kalkışmıştı.

İnsan gen haritasının tamamlanmış olduğunun ilk olarak özel bir şirket tarafından açıklanması, bu projede devletin desteği ile çalışan üniversiteleri ve araştırma merkezlerini zor duruma sokacaktı. Devlet desteğiyle yürütülen çalışmaların daha önce tamamlanması ise milyonlarca dolar harcamış olan Celera'nın planlarını altüst edecekti. Gen haritasının tamamlanması bu nedenle belki de bilim dünyasında yaşanan en büyük yarışa dönüşmüştü. Ancak iki grup arasında önemli bir fark vardı.

Devlet desteği ile yürütülen projede sadece ABD değil, Ingiltere, Fransa, Almanya Japonya ve Çin'de bulunan laboratuvarlarda onlarca insan çalışmaktaydı. Her gün belirlenen yeni DNA dizilimleri, çok kısa sürede internet üzerinden bilim dünyasına açıklanıyordu. Böylece farklı ülkelerde bulunan diğer bilim insanları projedeki gelişmelerden anında haberdar oluyor ve projenin daha hızlı ilerlemesi sağlanıyordu.

Craig Venter'in kurduğu Celera adlı şirketin çalışma sonuçları ise büyük bir sır perdesinin ardında şirket kasalarında depolanıyor ve kullanmak isteyenlere ancak belli bir ücret karşılığı temin ediliyordu. Özetle Celera bu işe, elde edilen bilgiyi paraya dönüştürmek amacı ile girişmişti; çünkü yatırımcılarına, gen haritasının tamamlanmasıyla elde edilecek bilgi ile milyarlarca dolar kazanacaklarını vaat etmişti.

Burada açıkça ifade edebilirim ki, Celera bu işte biraz kurnazca davranıp devlet desteği ile belirlenen ve sadece bilim dünyası-

na değil, bilgisayarı ve internet bağlantısı olan herkese açık olan veritabanlarına eklenen DNA dizilim bilgilerini de kullandı. Bu veritabanlarına yüklenmiş olan dizilimleri, kendi elde ettikleri DNA dizilimlerine ekleyerek projeyi beklenenden çok daha kısa bir sürede bitirebilmiş, buna karşılık, kendi elde ettiği dizilimleri bilim dünyası ile bile sadece para karşılığı paylaşmıştı. Devlet desteği ile oluşturulmuş olan bu veritabanları olmasaydı, Celera'nın gen haritasını bitirmesi büyük olasılıkla çok daha uzun bir zaman alacaktı. Bu nedenle, kanımca Craig Venter ve grubunun tamamlandığını açıkladıkları gen haritası çalışması, bütünüyle kendi emeklerinin ürünü değildi.

Politik olarak son derece yüklü böyle bir ortamda çözüm, insan gen haritasının hem devlet hem de özel sermaye tarafından tamamlandığını eşzamanlı olarak duyurmaktı. Bu nedenle hem Francis Collins hem de Craig Venter, Doğu Odası'nın o günkü konukları arasındaydı.

Şimdi gelin birlikte gen haritası projesinin tarihi akışına bir göz atalım.

## Gen Haritası Projesinin İlk Tohumları

Gen haritası fikri ilk defa Kaliforniya Üniversitesi'nin Santa Cruz'daki yerleşkesinin rektörü Robert Sinsheimer tarafından ortaya atılmıştı. Sinsheimer çok büyük çaplı bir projeye imza atarak hem kendi kurumunun hem de Santa Cruz'un adını tarihe yazdırmayı hedeflemişti.

Bu konuda ilk toplantı, 1985 yılı Mayıs ayında Sinsheimer'in girişimleri ile Santa Cruz'da gerçekleşti. Toplantıya katılanların büyük çoğunluğu, insan gen dizilimini belirlemek amacıyla bir enstitü kurulması fikrini gerçekçi bulmadı ve böyle bir şeyin altından kalkılamayacağı görüşünü savundu. Bu nedenle insan DNA'sının tümünün değil, sadece tıbbi açıdan önemli olduğu düşünülen kısımlarının dizilimlerinin belirlenmesinde görüş birliğine varıldı. Bu planın arkasında, aslında ABD'nin en zengin vakıflarından olan Kaufmann Vakfı'mn projeyi maddi açıdan destekleyeceği ümidi yatıyordu. Fakat bu gerçekleşmeyince plan da

tasarı safhasından öteye geçemedi. Başarıya ulaşmamış olsa da, bu girişim, genom projesi fikrinin tohumlarını atması açısından çok önemlidir.

Özel bir vakıftan beklenen para gelmemişti, ama projeye ilk destek beklenmedik bir yerden, hükümetin Enerji Bakanlığı'ndan (*Department of Energy-DOE*) geldi. Asıl görevi ülkenin enerji ihtiyacını karşılamak olan bu bakanlığın biyolojiyi ilgilendiren bir görevi de vardı: Nükleer enerjinin sağlık açısından risklerini araştırmak. DOE bu nedenle Nagasaki'ye ve Hiroşima'ya atılan atom bombalarının kurbanları üzerinde nükleer radyasyonun uzun süreli etkilerini araştıran projeleri desteklemekteydi. Nükleer enerjinin, kurbanlarının DNA'sını mutasyona uğratarak zarar verdiği düşünülürse, bakanlığın genom projesini desteklemek istemesi garip değildi. Ama Enerji Bakanlığı'nın projeye ilgi göstermesi ve desteği, başlangıçta kuşku ile karşılandı ve hatta eleştirilere de hedef oldu.

İlginçtir, daha sonra genom projesinin en önemli lokomotifi haline gelecek olan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) projeye ilk yaklaşımı da soğuk oldu. 1985 yılı sonbaharında Enerji Bakanı Charles DeLisi, bakanlığının genom projesi girişimini görüşmek üzere bir toplantı düzenledi. Bu toplantıda da, projeyi hem destekleyen hem de eleştiren görüşler dile getirildi.

Toplantıdan yaklaşık bir yıl sonra, DNA'nın yapısını çözen ilk üç bilim insanından biri olan Watson, New York eyaletine bağlı Cold Spring Harbor'da bir toplantı düzenledi. Watson bu girişim ile, DNA'nın yapısını çözen bilim insanı olmakla kalmamış, DNA'daki bilginin ortaya çıkarılmasını sağlayacak, insanlık tarihin en muhteşem projelerinden birinde de kilit rol üstlenmişti. Yine bu toplantıda da projeyi tenkit edenler ve onu savunanlar oldu. Tenkit edilen noktalardan biri, insan genomunun % 95'lik kısmının -o zamanki bilgiler düzeyinde- "işe yaramaz" DNA olarak görülmesi ve bu nedenle bütün genomun çözülmesinin gereksiz oluşuydu; DNA'nın sadece gen olarak işlev yapan kısımlarının dizilimi belirlenmeliydi. İkinci konu işin hacmiydi. O güne, yani 1986 yılına kadar belirlenmiş en uzun DNA

dizilimi 150 bin nükleotidden oluşuyordu ve tamamlanması bir yıl almıştı. O günün teknolojisi ile hesaplandığında, insan genomunun tamamının diziliminin belirlenmesi için 20 bin yıl sürecek bir çalışma gerekiyordu. Birazdan açıklayacağım gibi, aradan geçen sürede dizilim belirleme tekniklerinde elde edilen ilerlemeler bu süreyi inanılmaz oranda kısaltacaktı.

Bir diğer konu da, bu kadar büyük çapta projelere ayrılacak paranın, daha küçük çaplı çalışmaları negatif yönde etkileyeceği konusuydu. Cold Spring Harbor'da yapılan toplantıda, genom projesinin, Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi'nin konuyla ilgili uzmanlarından oluşan bir komite tarafından değerlendirilmesi kararı alındı.

Bu komitenin başına, ismini Ohio Eyalet Üniversitesi'nde lisansüstü eğitim alırken okuduğum "Hücre Moleküler Biyolojisi" ders kitabından bildiğim Bruce Alberts getirildi. O güne kadar proje hakkında pek bilgisi olmayan Alberts, teklifi biraz da şaşkınlıkla karşıladı. Proje hakkında sonradan verdiği bir seminerde, o role seçilmesinin bir nedeninin, projeye çok temkinli olarak yaklaşacağının bilinmesi, bir diğer nedenin ise kendisinin ikna edilebilmesi halinde geriye kalanların da kolayca ikna edilebileceği düşüncesi olabileceğini söylüyordu. Çünkü Alberts, bu tarihten kısa bir süre önce, küçük laboratuvarlarda yapılan küçük çaptaki araştırmaların bilimsel ilerleme için ne kadar değerli olduğunu anlatan bir makale yayımlamıştı. Bu makalede, eğer kısıtlı araştırma fonları devasa projelere aktarılmaya başlanırsa, gerçekte bilime öncülük eden küçük laboratuvarlarda yapılan projelere gelecek desteklerin kuruyabileceğini, sonuçta araştırmaların negatif yönde etkilenebileceğini ve bundan duyduğu kaygıları dile getirmişti. Daha sonra Watson bir kitabında, Alberts'i komitenin başına seçerken onun bu yaklaşımının etkili olduğunu, çünkü genom projesi gibi devasa bir projeyi inceden inceye değerlendireceğini bildiklerini yazacaktı.

Alberts'in başkanlığında 15 kişiden oluşan bir komite kuruldu, Watson da bu komitede üye olarak yer aldı. Komitede Nobel ödüllü bilim insanları yanında daha sonra bu ödülü alacak olan

başka isimler de vardı. Komite 1987 yılında detaylı bir çalışma yaptı. Hızlı bir gelişme sağlanmak isteniyorsa, daha işin başlangıcında elde edilen bilginin karşılıksız olarak dağıtılmasının gerekli olduğu ve bunun önemi üzerinde duruldu. Çünkü daha o günlerden "paylaşım" bir sorun olmaya başlamıştı. Kaynakların paylaşımı konusunda özel sorumluluklar belirlenmeliydi. Ayrıca proje sonuçta halkın malı olmalıydı ve ilgilenen herkesin verilere kolayca ulaşabilmesi garanti altına alınmalıydı. Diğer araştırmacılar projeden ancak bu şekilde faydalanabilirdi ve gelişme ancak böyle sağlanabilirdi.

Komite 1987 yazını hazırlıklarla geçirdi. İlginçtir, ben de aynı tarihlerde okyanusun öteki yanında, Almanya'da, Almanların "gen teknolojisi" olarak adlandırdığı ve ülkemizde "genetik mühendisliği" olarak bilinen konuda elime geçen her şeyi okuyordum. Alman hükümetinden kazandığım bir burs ile bilimsel çalışmalar yapmak üzere Friederich Wilhelm Üniversitesi'ndeydim. O günlerde Almanya'da bile genetik mühendisliği konusunda yazılmış çok az sayıda kitap vardı. Genetik mühendisliği ile elde edilen başarıların sayısının çok az olması nedeni ile, yazılan kitaplar yapılanlardan çok nelerin yapılabileceği üzerinde yoğunlaşıyordu. Genetik mühendisliğinin ilk ürünü olan, şeker hastalarının yetersizliğini çektiği insülin hormonu sadece sekiz yıl önce, 1979'da genetik mühendisliği yöntemleri ile üretilmişti. Bu bir ilkti.

1987-1988 yılları, genom projesi için olduğu gibi benim için de bir dönüm noktası oldu. 1987 yılının ikinci yarısında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden ilk yüksek lisans derecemi almıştım. O günlerden itibaren genetik mühendisliğine karşı özel bir ilgi duymaya başladım. Lisansüstü programında aldığımız ileri düzeydeki genetik dersleri, kapsam olarak çoğunlukla farklı organizmalar arasındaki çaprazlamalar ve onlardan ortaya çıkacak yeni nesillerin özelliklerini tahmin etmekle sınırlıydı. Moleküler genetik konusunda hemen hemen yok denecek kadar az bilgi vardı. Kariyerimde izlediğim yolu değiştirmeye ve genetik mühendisliğine geçmeye karar verdiğimde, o güne kadar

aldığım bilgilerin yetersiz olduğunu gördüm. Önce bu açığı gidermeliydim. Avrupa'da lisansüstü eğitimi sadece belli bir dalda araştırma yapmaktan oluşur. ABD'de ise lisansüstü eğitiminin ilk iki yılı, o dalda elde edilen en son bilgilerin öğretildiği dersler alınarak geçer. Ancak en son bilgilerle kuşanıldıktan sonra laboratuvarda araştırma faaliyetlerine başlanır. Bu gerçek, benim için yepyeni bir alan olan genetik mühendisliğinde yetişmemin tek yolunun, lisansüstü eğitimimi ABD'de yapmam olduğunu göstermiş oldu. Daha sonraki yıllar, hayalimin peşinde Avrupa yerine ABD'de koşmamın çok isabetli olduğunu gösterdi.

Komite 1987'nin geri kalan kısmını çalışarak geçirdi ve çalışmalarını 104 sayfalık bir rapor halinde toparlayarak Şubat 1988'de yayımladı. Bu rapor kısa olmakla beraber çok önemli maddeler içeriyordu. Projenin tıp ve bilim açısından önemi, haritanın ve DNA dizilim belirlemenin nasıl yapılacağı, elde edilecek bilginin paylaşımı ve sonuçta projenin toplum üzerindeki etkileri gibi konular titizlikle incelenmiş ve değerlendirilmişti. Rapor, projenin sonuçlandırılması için bir rehber niteliğindeydi. Alınan kararları özetle şu şekilde sıralayabilirim:

• İnsan gen haritasının tamamlanması, hükümet tarafından finanse edilecek özel bir proje olacaktı.

• Projede ilk adım olarak, genlerin birbirlerine göre konumlarını ve hangi kromozomlar üzerinde olduklarını gösteren fiziki bir harita çıkarılacaktı.

• Dizilim belirleme teknolojisinin geliştirilmesine öncelik verilecekti. Sadece hızlı değil, aynı zamanda çok daha uzun DNA dizilimlerini belirleyebilen teknolojilere ihtiyaç vardı. (O günlerde iki günlük bir çalışma sonucu sadece 200 nükleotidden oluşan bir DNA dizilimi elde edilebiliyordu; 3 milyar bazın dizilimi bu hızla bitirilemezdi.) Teknolojik gelişmelerin dizilim belirleme maliyetini düşürmesi öngörüldü.

• Sadece insan gen haritası değil, onun yanı sıra bakteri, maya, nematod, meyve sineği ve fare gibi, genetik çalışmalarda çok önemli olan deneysel organizmaların gen dizilimleri de belirlenip türler arasında karşılaştırmalı genetik çalışmalar gerçekleştirilecekti.

• Projenin ilk yatırımlarına ek olarak, 1988 yılı rakamları ile yılda 200 milyon dolar ayrılacak ve proje 15 yıl içinde bitirilecekti. Yani proje 3 milyar dolara mal olacaktı; bir diğer deyişle baz başına bir dolar harcanacaktı.

Watson'un da beklediği gibi Alberts'in başkanlığındaki komite hemen hemen her konuyu detayları ile değerlendirmiş ve çok önemli kararlar almıştı. Başlangıçta projeye temkinli yaklaşan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH), komitenin raporunu açıklamasının ardından 7 ay gibi kısa bir süre sonra, Ekim 1988'de kendi bünyesinde "İnsan Genom Araştırma Merkezi"ni kurdu ve başına da Watson'u getirdi.

Bu ilk komitenin raporu büyük bir başarıydı aslında. Zaten ne kadar iyi hazırlanmış bir rapor olduğu, daha sonra elde edilen bilgilerin değerinden de anlaşılacaktı. Örneğin, başlangıçta projeyi tenkit edenler, sadece genomun protein kodlayan kısımlarının diziliminin belirlenmesi gerektiğini öne sürmüş, komite ise tamamının belirlenmesi yönünde karar almıştı. Bu çok önemli ve doğru bir karardı, çünkü DNA'nın başlangıçta işe yaramaz olarak görülen ve protein kodlamayan kısımlarında, hem genlerin işleyişlerini kontrol eden çok önemli dizilimler olduğu, hem de çok sayıda genin çalışmasını kontrol eden mikro RNA'ları kodlayan kısımlar olduğu keşfedildi. Nitekim 2006 yılı Nobel Ödülü, bu küçük RNA'ların nasıl çalıştıklarını açıklayan, Stanford Üniversitesi'nden Adrew Z. Fire ve Massachusetts Üniversitesi'nden Craig C. Mello'ya verildi.

Başlangıçta özellikle insan genomu üzerinde yoğunlaşılması düşünülmüşken komite, insan genomunun yanı sıra araştırmalarda kullanılan önemli organizmaların genomlarının da belirlenmesi kararına varmıştı. Bu da çok önemli ve doğru bir adımdı. Sonuçta yepyeni bir bilim dalının doğmasına neden oldu: Karşılaştırmalı genomik.

## Meyve Sineği ve Ekmek Mayası ile Benzerliğimiz

Her ne kadar fiziki görünüşümüz farklı olsa da, hücre düzeyine ve özellikle genler düzeyine inildiğinde, her organizma için

geçerli olan bir fonksiyonda, örneğin hücre bölünmesinde görev alan genler arasında çok büyük bir benzerlik görülmektedir. Bu benzerlik, önemli olan genlerin belirlenmesi ve bunların nasıl çalıştıklarının anlaşılması açısından çok önemlidir.

Canlıları oluşturan iki farklı hücre tipi vardır. Bunlardan ilki, bizim hücrelerimizi de içine alan ve "ökaryot" adı verilen hücre tipidir. Bu hücrelerin bir çekirdeği bulunur ve DNA da çekirdek içinde yer alır. Memeli hayvanlar da bizim gibi ökaryot hücre yapısına sahiptir. Dahası farenin, meyve sineğinin ve hatta fırıncıların kullandığı ekmek mayası adını verdiğimiz tek hücreli organizmanın hücreleri bile bizim hücrelerimize büyük bir benzerlik gösterir. İkinci hücre tipi ise bakterilerde görülen "prokaryot" hücredir. Bu hücrede genetik malzeme hücrenin diğer kısımlarıyla bir arada bulunur, yani bu tip hücrelerin çekirdeği yoktur.

Bilimsel adı *Saccharomyces cerevisiae* olan ekmek mayası aslında tek hücreli bir organizmadır. Hamurda nişastayı ve onu oluşturan basit şekerleri fermente ederek çoğalır. Çoğalmasının yanı sıra fermentasyonun yan ürünü olarak hamurun kabarmasını sağlayan karbon dioksit gazını üretir. Ekmeğe süngerimsi yapısını kazandıran bu gazdır. Ekmek pişirme sırasında fırın sıcaklığı 46 dereceye ulaştığında maya hücreleri de ölür.

Bu benzerlik sadece hücre yapısı düzeyinde kalmaz, genler düzeyinde de devam eder. Eminim çok şaşıracaksınız, hücre bölünmesi konusunda şimdiye kadar öğrendiğimiz bilgilerin çoğu ekmek mayası ile yapılan çalışmalardan elde edildi. Çünkü ekmek mayasında hücre bölünmesinden sorumlu olan genler ile bizim hücrelerimizde aynı işi yapan genler arasında inanılmaz benzerlikler vardır. Bu benzerlik o düzeydedir ki, ekmek mayasının hücre bölünmesinden sorumlu bir genini çıkarıp onun yerine aynı görevi yapan insan genini aktarırsanız, ekmek mayası tekrar normal işlevini görmeye ve bölünmeye başlar. Daha da ileri giderek bir meyve sineğinden aynı geni çıkarıp mayaya aktarırsanız, ona yine normal işlevini kazandırmış olursunuz. Veya önce meyve sineğinin genini çıkarıp onun ye-

rine insan hücresinin aynı işi yapan genini aktarırsanız yine aksaklığı tamir edersiniz.

Lisansüstü eğitimim sırasında, kırmızı kan hücrelerine disk şekillerini veren genlerden biri olan p4.2 geni üzerinde çalışmıştım. Bu geni önce kobaylardan, daha sonra fareden yalıtmıştım. Doktora hocam ise aynı geni daha önce insandan yalıtmıştı. Elde ettiğimiz DNA dizilimlerini karşılaştırdığımızda insan geninin kodladığı protein ile fare geninin kodladığı proteinin % 87 oranında aynı olduğunu, fare ile sıçan arasında ise bu "aynılığın" % 94'e çıktığını gördük.

Farklı organizmaların DNA'ları arasındaki bu benzerliğin önemi nedir?

Eğer farklı canlı türleri arasında bazı genler dizilim açısından çok büyük oranda benzerlik gösteriyorsa, bu, o genlerin işlevlerinin de önemli olduğuna işarettir. Nitekim örneğimize insana, fareye, kobaya ek olarak maymun, koyun, fil veya orangutanı da eklesek, hepsinin p4.2 geninde çok büyük benzerlik buluruz. Çünkü bu organizmaların hepsi kan dolaşımına sahiptir ve kanlarındaki kırmızı kan hücreleri bütün dokulara oksijen taşır. Kırmızı kan hücrelerinin kılcal damarlardan geçebilmesi için p4.2 geninin de bir parçası olduğu özel bir yapıya ihtiyaç vardır. Bu elastik yapı sayesinde, kırmızı kan hücreleri kendi çaplarından çok daha dar olan kılcal damarlardan geçer ve tekrar normal hallerine dönerler. Eğer bu yapıda bir bozukluk olursa, kırmızı kan hücreleri kılcal damarlardan geçemez ve onları tıkar. Yüksek lisans ve doktora çalışmalarımı bu genin üzerinde yapmamın nedeni, işte bu yapının bozulması sonucu ortaya çıkan ve "kalıtsal sferositoz" (*hereditary spherocytosis*) adı verilen hastalıktı. Özellikle ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde ve ilginç şekilde Japonya'da görülen bu hastalığın ilerleyen safhalarında dalağın alınması gerekebilmektedir; çünkü dalak anormal şekilli kırmızı kan hücrelerini yakalar ve onları parçalar. Bu da hastada kansızlığa neden olur. Ameliyatla dalak alınarak kansızlığın önlenmesine çalışılır.

Şimdi karşılaştırmalı genomiğin ardında yatan temel mantığa bakalım.

Farklı organizmaların, hakkında hiç bir bilgimiz olmayan belirli dizilimlerini karşılaştırarak, o dizilim içinde herhangi bir genin varlığını ya da yokluğunu tespit edebilir ve varsa o genin önemi hakkında çok şey söyleyebiliriz. Eğer bir gen dizilimi o organizmalar arasında çok büyük bir benzerlik gösteriyorsa, o genin önemli bir fonksiyonu olduğunu da rahatlıkla söyleyebiliriz.

Genom projesi ile çok sayıda farklı organizmanın dizilimleri belirlendi ve bu listeye yeni organizmalar her geçen gün eklenmekte. Çok sayıda bilim insanı önce güçlü bilgisayarlarla dizilimleri karşılaştırıp benzerlikler bulmakta ve daha sonra laboratuvara dönerek, dijital platformda elde ettikleri sonuçları deneysel olarak test etmektedir. Şimdiye kadar elde edilen sonuçlar, bu yöntemin gerçekten çok güçlü olduğunu gösterdi. Farklı organizmaların DNA dizilimleri karşılaştırılarak çok sayıda yeni gen keşfedildi. Laboratuvar şartlarında "Kök Hücreler" bölümünde açıkladığım yöntemle (gen nakavtı) yapıları bozulan genlerin, farede ortaya çıkan arazlara bakmak suretiyle, normal şartlar altında ne tür işlevleri olduğu öğrenildi, öğrenilmeye de devam edilmekte.

Sadece protein kodlayan kısımların değil, genomun tamamının belirlenmesi ve türler arası karşılaştırmalar sonucu, genomun protein kodlamayan ve gen "regülasyonunda" önemli rol oynayan DNA dizilimleri hakkında da bilgiler elde etmeye başladık.

Regülasyondan sorumlu kısımlar, bir genin ne zaman, ne kadar ve nerede çalışması gerektiğini belirleyen kısımlardır. Pek çok hastalık, genlerin çalışmasını kontrol eden bu mekanizmalardaki bozukluklar sonucu ortaya çıkar. Ülkemizde yaygın olarak görülen kan hastalıklarından biri olan beta talasemi, kanda oksijen taşımasında görev alan beta globin proteininin yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Beta globin geninin dizilimine bakıldığında, hastalığın nedenlerinden birinin, beta globin geninin çalışmasını kontrol eden bölgedeki bir mutasyon olduğu ortaya çıktı. "Promotor" olarak adlandırdığımız bu kısımlar, genlerin hangi doku-

da, hayatın hangi aşamasında ve ne oranda çalışmaları gerektiğini belirleyen ve bu işleyişi kontrol altında tutan dizilimlerdir. Beta talasemi hastalığına sebep olan mutasyonlardan bir kısmı, genin promotor bölgesini etkileyerek çalışmasını bozar. Halbuki beta globin geninin diziliminde hiç bir kusur yoktur. Dolayısıyla, beta globin geninin sadece protein kodlayan kısmına bakmak, bu mutasyonun gözden kaçırılmasına neden olacaktı. Genom projesi ile genomun sadece protein kodlayan kısımlarının değil tamamının diziliminin belirlenmesi, işte bu örnekte de açıkça görüldüğü gibi, çok önemli ve doğru bir adımdı.

Komitenin tüm bu başarıların yanı sıra yetersiz kaldığı noktalar da vardı. Komite, patent konusunda uzman birinin olmaması yüzünden, bu konuda ortaya çıkacak problemleri tahmin edememişti. Raporda kimsenin DNA dizilimi üzerinde telif hakkı olmaması gerektiği belirtilmiş ve kanuni olarak bu tür bir girişimin, yani genlere patent alınarak ticari amaçla kullanılmalarının önlenmesi önerilmişti. Böylece elde edilen bilginin bütün insanlığın hizmetine sunulması garantilenmiş olacaktı. Ancak özellikle ABD'deki patent kanunları ve bu işi kâr amacıyla yapmak isteyen sermaye sahiplerinin baskısı sonucu, çok sayıda DNA dizilimi sonraki yıllarda patentlendi.

Bu durumdan dolayı ABD dışındaki ülkelerde, ABD'ye karşı haklı olarak negatif bir tutum ortaya çıktı.

Tescil edilen DNA parçasının özel bir kullanımının keşfedilmesi ve o konu üzerinde derinlemesine yapılacak çalışmalar sonucu, daha önce bilinmeyen ve insanlığın yararına olabilecek yeni işlevlerin keşfedilmesi söz konusu olduğunda elbette patent uygun görülebilir. Ancak herhangi bir özel amaç belirtilmeden ve ispatlanmadan DNA dizilimlerinin tescil edilmesine kanımca kimsenin hakkı yoktur ve olmamalıdır. Gen haritası bilgisi bütün insanlığın malıdır ve öyle de kalmalıdır.

## Genlerin Patentlenmesi: Felakete Reçete

Yeri gelmişken, patent olayının halk sağlığı açısından ulaşabileceği boyutları açıklamak için Brezilya hükümetinin HIV-

AIDS ile savaşta karşılaştığı güçlükleri örnek vermek istiyorum. 1990'larda Brezilya'da her yüz kişinden biri HIV kurbanıydı. Güney Afrika'da o günlerde Brezilya ile aynı olan oran 10 yıl sonra % 25'e çıktığında, Brezilya hâlâ % 1'i koruyordu. Bunun nedeni, Brezilya hükümetinin mücadelede çok aktif bir şekilde rol alması oldu. Hükümet bütün hastaları bedava tedavi etmeye başladı. Ülke ekonomisine milyonlarca dolara mal olan tedavi, aradan geçen yıllarda ekonomiye çok ağır bir yük olmaya başladı. Çünkü ilacı ABD'den Abbott Laboratories adlı şirket geliştirmişti ve Brezilya hükümeti Abbott'a her yıl milyonlarca dolar ödüyordu. Brezilya hükümetinin defalarca başvuruda bulunmasına rağmen Abbott her defasında ilacın fiyatını düşürmeyi reddetti. Yılda 170 bin kişinin ilaç masraflarının karşılanması sonucu Brezilya'nın milli gelirinin % 4'ü sadece AIDS ilaçlarına gider olmuştu. Brezilya hükümeti Dünya Ticaret Örgütü'nün 2001 yılında aldığı bir kararı gerekçe göstererek, eğer Amerikan ilaç şirketleri fiyatı düşürmezse ilacı kendi ilaç şirketlerine ürettireceğini açıkladı. Dünya Ticaret Orgütü'nün kararı, toplum sağlığının acilen tehdit altında olduğu durumlarda hükümetlerin patent sınırlamalarını göz ardı edebilmelerini sağlamak üzere alınmıştı. Brezilya hükümeti AIDS'in ciddi ve acil bir halk sağlığı problemi olduğunu ileri sürerek bu kararı destekliyordu. ABD ise, bir yandan ilacın yapımcısı Abbott şirketinin ve onun desteklediği lobilerin bir yandan da Ticaret Odası'nın doğrudan hükümete yaptığı baskılar sonucunda, Brezilya'nın patent anlaşmasını bozması (yani ilacı kendi ilaç şirketlerine yaptırması) durumunda Brezilya'ya ekonomik yaptırımlar uygulanmasını sağlamaya çalışıyordu. Buna rağmen Brezilya hükümeti Abbott'a tarih vererek o güne kadar ilacın fiyatını düşürmemesi durumunda kararını uygulayacağını açıkladı. Her yıl milyonlarca dolar kaybetmesi tehdidinin çok ciddi olduğunu anlayan Abbott, sonunda Brezilya'nın "son gün" olarak belirlediği tarihte ilacın fiyatını düşürdüğünü açıkladı.

Bu örnekle umarım uluslararası patent anlaşmalarının ciddiyetini anlatabildim. Abbott ilacı geliştirmek için çok büyük pa-

ralar harcamıştı ve kâr etmek elbette hakkıydı. Ancak gelişmekte olan ülkelerin ekonomik güçlükleri ve kur farkları göz önüne alınınca, çoğu ülkenin ilacı alacak güçte olmadığını görmek hiç de zor olmaz.

Şimdi ilaç şirketlerinin milyonlarca dolar harcayarak geliştirdiği ilaçları bir tarafa bırakalım, doğanın her canlıyı inşa etmek için kullandığı yaşam kitabını, DNA'yı ele alalım. ABD ve Avrupa'da pek çok şirket DNA'yı patentlemek için de milyonlarca dolar harcadı ve harcamakta. Bunun nasıl bir sonuç doğurabileceğini şöyle bir senaryo ile görelim:

Yıl 2023. Mehmet Bey X hastalığına yakalanmıştır. Hastalık, Y genindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıkmıştır. Eğer tedavi edilmezse Mehmet Bey'in sağlığı giderek kötüleşecek ve 7 ila 10 yıl içinde hayatını kaybedecektir. Tıptaki gelişmeler, Y genindeki bozukluğu gen tedavisi ile düzeltecek düzeye ulaşmıştır. Mehmet Bey'in Y genindeki bozukluk Akdeniz Üniversitesi Gen Tedavi Merkezi'ndeki imkânlarla tedavi edilebilmektedir. Ancak doktorlar böyle bir tedaviye girişemezler, çünkü tedaviye başlamadan önce Y genini patent altına almış olan Amerikan veya Avrupalı şirkete başvurarak izin almak zorundadırlar. Patentten dolayı önce bu şirkete yüklü bir miktarda para ödenmesi gerekmektedir. Bu parayı dar gelirli Mehmet Bey karşılayamayacağı için ya tedavi edilmeden ölüme terk edilecek ya da Türk hükümeti, sağlık sigortası ile gerekli ödemeyi, patenti elinde tutan Amerikan veya Avrupalı şirkete yapacaktır. Sadece tek bir ilaç için yaptığı ödemelerin Brezilya hükümetini iflasın eşiğine getirdiğini hatırlayalım. İnsanın 25- 30 bin gene sahip olduğu düşünülürse, bunların bozukluğu ile ortaya çıkacak her bir hastalık için, söz konusu genin patentini elinde tutan şirkete ödeme yapılması, gelişmekte olan ülkelerin ekonomisine çok ağır bir yük ve büyük bir darbe olacaktır. Ödeme yapmanın alternatifi de vatandaşların parasızlık nedeniyle o sağlık hizmetinden mahrum bırakılmasıdır.

Ülkemizin ve vatandaşlarımızın böyle bir felaketten korunması için zaman kaybedilmeden yasal önlemler alınmalıdır. Sağ-

lık Bakanlığı'nın önderliğinde, kanun yapıcı birimler ile birlikte çalışılarak genlere konulan patentlerin ülkemizde tanınmaması için yasal düzenlemeler yapılmalı ve ülkemizin ekonomisinde çok ağır yaralar açabilecek böyle bir haksız girişim şimdiden önlenmelidir. Genlerimize tekel koymaya hiç kimsenin hakkı yoktur ve olmamalıdır. Bu konu ele alınırken birkaç yıl değil, birkaç yüz yıl sonra ne olacağı düşünülerek karar verilmelidir. Çünkü genom projesinin tamamlanmış olması, insanlık tarihi göz önüne alındığında birkaç dakika önce açıklanmış bir olay gibidir. İşin başındayken gerekli önlemlerin alınması, gelecekte ortaya çıkabilecek çok büyük problemleri şimdiden önlemek demektir.

Komite, öncelikle dizilim belirleme tekniğinin geliştirilmesini, ancak ondan sonra dizilim belirleme işine girilmesini önermişti. Bir diğer karar da teknoloji üzerinde çalışılırken fiziksel haritanın ortaya çıkarılmasıydı.

O güne kadar, işaretçi (*marker*) adını verdiğimiz kısa DNA dizilimlerinin önemli bir miktarının hangi kromozomlar üzerinde bulunduğu biliniyordu. Bu dizilimlere dayanılarak kromozomlar üzerinde adeta köşe taşları belirlenecekti. Bu işaretçiler sayesinde, elde edilen DNA diziliminin hangi kromozomun hangi kısmına ait olduğu da belirlenmiş olacaktı.

Watson'un ileri görüşlülüğü ve önderliği projeye uluslararası bir kimlik kazandırdı. Çünkü Watson başından beri bütün insanlığı ilgilendiren ve çok önemli olan böyle bir projenin sadece ABD tarafından sahiplenilmesinin yanlış olacağını düşünüyordu.

Nitekim ilerleyen süreçte projeye İngiltere, Almanya, Fransa, Japonya ve Çin de katıldı. ABD'de altı üniversite, dizilim belirleme merkezi olarak seçildi. Bu satırları yazdığım sırada görevli olduğum Iowa Üniversitesi ise projenin "harita oluşturma" kısmında görev almıştı. "Hastalık Genlerinin Keşfi" bölümünde tekrar değineceğim gibi çalışma arkadaşlarımdan Jeff Murray ve önderliğindeki araştırma grubu, insan gen haritası proje-

sinin temelini teşkil eden fiziki haritayı 1994 yılında tamamlayarak projenin gerçekleşmesinde çok önemli bir rol oynadı. Hazırladıkları harita o gün olduğu gibi bugün de dünyanın farklı ülkelerinde hastalık genlerini bulmaya çalışan bilim insanlarınca kullanılmaktadır.



## Columbus Çocuk Hastanesi'nde

Gen haritası çalışmalarının başlangıcı, Ohio Eyalet Üniversitesi'nde yüksek lisans yapmaya başladığım zamana karşılık geliyor, yani 1990 ve sonrasına. O tarihlerde tek bir insana ait bütün gen diziliminin 15 yıllık bir çalışma gerektireceği tahmin edilmişti. Projede yüzlerce insan çalışacaktı. Aradan geçen yıllar, yapılan bu tahminin gereken süreden çok daha uzun olduğunu ispatlayacaktı. Gerekli sürenin tahminindeki yanılgı, gen diziliminin belirlenmesi için o günlerde kullanılan tekniklerden kaynaklanıyordu.

Columbus Çocuk Hastanesi'ne bağlı Wexner Araştırma Merkezi'nin ikinci katı, genetik çalışmaların yürütüldüğü laboratuvarlara ayrılmıştı.

Koridorun kuzey tarafındaki laboratuvarda, doktorasını ve doktora sonrası çalışmalarını ABD'de tamamlayarak Türkiye'ye geri dönecek ve 2002 yılında Türkiye'nin ilk gen tedavi merkezini Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde açacak olan Dr. Salih Şanlıoğlu çalışıyordu. Benim laboratuvarım ise koridorun güney ucundaydı. Yapmakta olduğumuz yüksek lisans çalışmalarının önemli bir bölümü, üzerinde çalıştığımız genlerin dizilimlerini belirlemeyi içeriyordu. Deşifre ettiğimiz dizilimleri, Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü'nün süperbilgisayarlarındaki veri bankalarına aktarıyorduk.

Şanlıoğlu, bağışıklık sistemimizde önemli roller oynayan genlerin bulunduğu bir DNA parçasının dizilimini ortaya çıkarırken, benim dizilimini belirlemeye çalıştığım gen alyuvarlara disk

şeklini veren genlerden biri olan "bant 4,2" geniydi. Bant 4,2 genini fareden ilk defa yalıtmıştım ve bunu yayımlayabilmem için dizilimini çözmem gerekiyordu.

DNA dizilimini belirlemek için yaptığımız her bir deney iki veya üç günümüzü alıyor, sonuçta sadece 200 nükleotid büyüklüğünde bir dizilim belirleyebiliyorduk. Bunun için dizilimini belirleyeceğimiz DNA'yı, kükürt atomunun radyoaktif şekli olan kükürt 35 izotopu ($^{35}S$) ile işaretliyorduk. İşlemin sonunda, dizilimi oluşturan nükleotidleri birer birer sayıp bir yandan da aynı röntgen filmi üzerine dizilimleri yazıyorduk. Bazı bölgelerde aynı nükleotidden birkaç tanesinin yan yana gelmesi nedeni ile dizilimi kesin olarak belirlemekte zorlanıyorduk. Bazen aynı bölgeyi, deneyi bir kaç defa tekrarlayarak deşifre etmemiz gerekiyordu.

O günlerde kullanılan tekniğin uzun zaman alması, hastalıklara neden olan mutasyonların keşfini de geciktiriyordu. Örneğin kistik fibroz genindeki mutasyonu bulmak tam 10 yıl almıştı. Göğüs kanserine sebep olan mutasyonlardan birinin bulunması ise 15 yıllık bir çalışmayı gerektirmişti. Hem Şanlıoğlu'nun hem de benim çalışmalarımızın en az iki yıllık kısmı dizilim belirlemekle geçmişti.

## DNA Dizilimini Nasıl Belirliyoruz?

Dizilim belirleme işlemine biraz daha yakından bakalım. "Ölümsüz Sarmal" bölümünde anlatıldığı gibi, DNA dört harften oluşan bir alfabe ile yazılmış bir kitap gibidir. Her bir gen, bu dört harfin kullanılması ile yazılmış, uzunluğu birkaç binden birkaç 10 bine, hatta 100 bin harfe kadar çıkabilen kelimeler gibidir. Dizilim belirleme reaksiyonunun nasıl işlediğini biraz daha basite indirgemek için "İstanbul" kelimesini örnek alalım ve onun harf dizilimini DNA dizilim belirleme tekniği ile belirlemeye çalışalım.

Dizilim belirlemede, normal hücrelerin kendi DNA'larınm kopyasını yapmak için kullandıkları bir enzimden faydalanılır. "DNA polimeraz" adını verdiğimiz bu enzim, tıpkı bir fermu-

ar gibi açılan DNA'nın eşlenik zincirlerini sentezler. Başlangıçta bir DNA molekülü varken bu işlem sonucunda birbirinin tıpatıp aynı iki DNA molekülü ortaya çıkar.

DNA polimeraz enzimi, DNA sentezi yaparken hangi bazları yan yana getirmesi gerektiği bilgisini, eşleniğini yaptığı DNA zincirinden alır. Sarmalın bir zincirinde eğer A (adenin) bazı varsa, onun karşısına her zaman T (timin) bazını bağlar; eğer baz G (guanin) ise, ona da her zaman C (sitozin) bazını bağlar. Bu ilkeye göre sarmalın bir zincirinde ATGGCC bazları yan yana gelmişlerse, bunların karşısına, yani fermuarın diğer yanına TACCGG bazlarını bağlayacaktır.

Şimdi İstanbul örneğimize geri dönelim ve elimizde I, S, T, A, N, B, U ve L harflerinden her birini taşıyan sekiz tane torba olduğunu varsayalım. Her bir torbada tek bir harf olsun. Ancak harflerin iki farklı özellikte olduğunu, yarısının kendinden sonra gelecek harfe tutunmasını sağlayacak bir mıknatıs yüzeye sahip olduğunu, diğer yarısının ise bu yapışma gücünden yoksun olduğunu varsayalım.

Şimdi torbalardan sırası ile birer harf çekerek İSTANBUL kelimesini yazmaya çalışalım. Eğer torbalarda sadece tutunabilen harfler olsaydı, birer harf çekip birbirlerine birleştirerek ilk denemede İSTANBUL kelimesini yazabilirdik. Ancak her bir torbada, tutunabilenler yanında tutunamayan harfler de bulunduğu için, tamamen şansa bağlı olarak çekeceğimiz harf çeşidi, İSTANBUL kelimesini tamamlayıp tamamlayamayacağımızı belirleyecektir. Örneğin, bir defasında ardı ardına birleşebilen harfleri çektiğimizi ve İSTAN yazdığımızı farz edelim. Eğer N harfi tutunamayan cinsten çıkarsa, bu kelime İSTAN olarak kalacaktır. İkinci denememizde İSTANBU yazıncaya kadar her bir harfin birbirine bağlanan türden çıktığını, ama U harfinin bağlanamayan türden olduğunu varsayalım. Bu kelime de İSTANBU olarak kalacaktır. Bir diğer denemede ise belki İ harfi tutunamayan harf olacak ve böylece o deneme sadece bir harften oluşacaktır. Yine bir başka denemede bütün harfler tutunabilir cinsten olabileceği için İSTANBUL kelimesi bütünüyle yazılabilecektir.

Bu oyunu onlarca defa tekrar edersek, sonuçta elimizde sekiz farklı kelime grubu birikecektir: İSTA, İ, İST, İSTANBU, İSTAN, İS, İSTANB ve İSTANBUL gibi...

Şimdi bunları alt alta ve en kısadan en uzuna doğru sıralayalım.

İ
İS
İST
ISTA
İSTAN
İSTANB
İSTANBU
İSTANBUL

Her bir kelimenin en son harfini alıp bunları yan yana dizelim. Ortaya İSTANBUL kelimesinin çıktığını görürüz.

Bu örnekte, dikkatinizi çekti mi bilmem ama, çok önemli bir incelik var: En son harfe kadar olan harfler hakkında hiç bir bilgimiz olmasa dahi, sadece en son harflerin ne olduğunu belirleyerek, kelimenin tamamını deşifre edebiliriz.

DNA dizilimi işte bu örnekte gördüğümüz ilkeyle belirlenir. (DNA alfabesinin sadece dört harfi olduğunu hatırlayalım.) DNA dizilim belirleme işleminde, normal ve birbirine bağlanabilen A, G, C, T bazları kullanıldığı gibi bunların yanında bağlanma özelliği olmayan ve "didioksi" adını verdiğimiz ddA, ddG, ddC ve ddT formları da reaksiyona eklenir. Örneğimize benzetecek olursak, didioksi bazlar, bağlanamayan harfleri temsil etmektedir.

DNA polimeraz enzimi yeni DNA zincirini oluştururken, kopyasını yaptığı dizilime göre eşlenik bazları yan yana dizer. Ancak bu dizilim didioksi bazlar gelinceye kadar devam eder ve orada sonlanır; İSTAN örneğinde, N harfinin bağlanma mekanizmasının bulunmayışına bağlı olarak kelimenin orada sonlanması gibi. Dizilim belirleme reaksiyonu bittiğinde, deney tü-

pünde en sondaki baz kısmı bağlanamayan türden olan, değişik uzunlukta yüzlerce DNA zinciri birikmiş olacaktır.

DNA molekülü negatif yüklü olduğu için, elektrik akımı olan bir ortama konulduğunda pozitif kutba doğru hareket eder.

Kısa olan moleküller daha hızlı hareket edeceklerinden en önde yol alırlar ve diğer moleküller uzunluklarıyla orantılı olarak arka arkaya sıralanırlar. Tıpkı İSTANBUL örneğimizdeki sıralama gibi, en kısa DNA molekülünden en uzununa doğru bir sıralama gerçekleşir.

Elektrik ortamda DNA'nın bu şekilde ayrışımını ve en kısadan en uzun zincire doğru sıralanmasını sağlamak için, kalınlığı bir milimetre kadar olan pencere camı büyüklüğünde jeller kullanıyorduk. Reaksiyona radyoaktif kükürt ($^{35}S$) bağlanmış baz (genellikle sitozin) eklediğimiz için, dizileme işlemi sonunda ortaya çıkan bütün DNA zincirleri radyoaktiftirler. Jelde ayrıştırılan bu moleküller, jelin üzerine röntgen filmi konularak görüntülenir. Banyo edilen röntgen filmi üzerinde yüzlerce küçük çizgi görülür. Bu çizgilerin her biri bir DNA zinciridir ve üst üste olan iki DNA molekülü arasında sadece bir bazlık bir fark vardır. (İSTANBUL örneğinde bir sonraki satırın bir öncekinden bir harf daha uzun olması gibi.)

Jelin en alt noktasından yukarıya doğru, her bir DNA molekülünün en sonundaki bazın ne olduğunu tespit edip kaydediyorduk. Yine İSTANBUL örneğinde olduğu gibi en sonda yer alan bazları yan yana yazarak sonuçta yüzlerce harften oluşan kelimenin, yani DNA'nın dizilimini belirliyorduk.



Klasik yöntemle DNA dizilim belirlenmesi

Yeni teknolojiler sayesinde bugün çok daha büyük kolaylıklara sahibiz. 90'lı yılların ikinci yarısında geliştirilen teknikler, klasik dizilemenin yerini aldı ve artık DNA'nın dizilimini elle belirleme-

mize gerek kalmadı; bizim kullandığımız yöntemler de geçmişte kaldı. Otomatik DNA dizilim makineleri ile çok daha kısa sürede çok daha uzun DNA parçalarının dizilimi belirlenmeye başladı, dizilemenin maliyeti de düştü.

90'lı yılların ortalarına doğru, Applied Biosystem (ABI) adındaki bir şirket, yavaş işleyen jel yöntemi yerine, kılcal borucukların kullanıldığı dizileme makineleri geliştirdi. Günümüzde ABI şirketinin geliştirdiği dizileme robotları, 24 saatte yaklaşık bir milyon baz uzunluğundaki DNA'nın dizilimini okuyabilmemizi sağlamaktadır.

Bu yenilikler sayesinde, az da olsa tehlike oluşturan radyoaktif kükürdün kullanılmasına da artık gerek kalmadı. Çünkü yeni dizilim tekniğinde her bir baz, radyoaktivite ile değil, farklı bir renk maddesi ile işaretlenmektedir. Zincirdeki en son harfin (bazın) ne olduğu, ona karşılık gelen renkle belirlenmektedir.

Dizilimini bilmediğimiz bir DNA parçasını böyle bir reaksiyona tabi tuttuğumuzu ve sonuçta en sondaki bazların aşağıdaki şekilde olduğunu kabul edelim.

____G
_____T
_____T
_____A
_____G
_____C
_____C

Son harfleri bir araya getirerek başlangıçta bilmediğimiz DNA diziliminin GTTAGCC olduğunu belirlemiş oluruz.

## Polimeraz Zincir Reaksiyonu

DNA diziliminin belirlenmesinde çığır açan diğer bir teknik ise polimeraz zincir reaksiyonudur (*polymerase chain reaction-PCR*).

PCR öncesi devirde, dizilimi belirlenecek DNA parçasının kopyaları bakteri hücresine yaptırılırdı. Önce, dizilimi belirlenecek DNA parçası vektör adını verdiğimiz halka şeklindeki diğer bir DNA parçasına eklenir ve bakteri hücresine aktarılırdı. Bakteri hücresi çoğalırken, kendi DNA'sının kopyası yanında aktarılan bu vektörün kopyasını de yapar. Dolayısıyla, her bölünüşte artan bakteri sayısına paralel olarak vektör kopyalarının da sayısı artar. Bakteriler yaklaşık 20 dakikada bir bölünür. Bir gece besiyerinde kalan tek bir bakteriden ertesi gün milyonlarca bakteri ve milyonlarca vektör kopyası ortaya çıkar. Dizilimi belirlenecek DNA'yı taşıyan vektör daha sonra bakteriden yalıtılır ve DNA'nın dizilimi belirlenir. Tahmin edeceğiniz gibi zahmetli ve uzun süre alan bir işlemdi bu. PCR'nin kullanımı ile bu işlem birkaç günden birkaç saate indi.

DNA'nın çok kısa sürede milyonlarca kopyasının yapılmasını sağlayan PCR yöntemi, 1983 yılında Kary Müllis adında bir bilim insanı tarafından keşfedildi. Bu buluşundan dolayı Müllis'e, keşfinden 10 yıl sonra yani 1993 yılında Nobel Ödülü verildi.

PCR aslında temelde basit bir işlemdir. Önce DNA ısıtılarak iki zincirini birbirine tutturan bağları çözülür (fermuarın zincirinin ikiye açılması gibi), DNA'nın açılan zincirine "primer" adı verilen kısa DNA parçacıkları karıştırılır ve sıcaklık düşürülür. Bu primerlerin biri kopyası yapılan DNA parçasının başlangıcına, diğeri ise sonuna bağlanacak dizilime sahiptir.

Sıcaklığın düşmesi ile eşlenik bazlar tekrar bir araya gelmeye başlar ve aralarında yeniden hidrojen bağları oluşur. Primerlerin sayısı başlangıçta deney tüpünde var olan DNA molekülünün sayısından çok daha fazla olduğu için, ayrılan zincirler tekrar birleşemeden primerler DNA'nın eşlenik oldukları kısımlarına yapışır (yani çoğaltılacak DNA parçasının başına ve sonuna).

Reaksiyon tüpüne eklenen polimeraz enzimi, eşlenik zincirin geri kalan kısmını tamamlar. Bu işlem genellikle 25 defa tekrarlanır ve her defasında fermuar gibi açılan DNA moleküllerine primerler bağlanır; polimeraz enzimi iki primer arasında kalan DNA parçasını sentezler. Her defasında ikiye katlanan kopya

sayısı geometrik bir şekilde artar. Bir kopya iki, iki kopya dört, dört kopya sekiz olur ve bu böyle devam eder. 25 tekrarlama sonunda DNA molekülünün sayısı $2^{25}$ kat artar.

PCR'nin ilk yıllarında, polimeraz enziminin her reaksiyondan sonra yeniden eklenmesi gerekiyordu. Çünkü bir protein olan polimeraz enzimi, DNA'nın bazlar arasındaki bağlarının çözüleceği yüksek sıcaklıkta (94 $^0$C) kısa zamanda aktivitesini kaybediyordu. Bu da dizileme işleminin maliyetini çok artırıyordu. Bu problemin çözümü yine doğadan geldi.

Yaşlı yerküremizin değişik coğrafi oluşumlarına uyum sağlamış, o şartlara özgü mikrofloraları yani mikroorganizma toplulukları vardır. Size inanılmaz gibi gelebilir ama dünyamızda suyun kaynama sıcaklığında, yani 100 $^0$C sıcaklıkta dahi yaşayabilen mikroorganizmalar vardır. Örneğin, doğal gaz çıkış noktalarında ve sıcak kaynak sularının yeryüzüne çıkış noktalarında bu tür mikroorganizmalara rastlanır.

Araştırmacılar, işte böyle sıcak su kaynaklarından birinde yaşayan ve *Thermus aquaticus* adı verilen bakterinin DNA sentezini yapan polimeraz enzimini yalıtarak PCR'de kullanmaya başladılar. Bu bakterilerin kendileri suyun kaynama noktasına yakın sıcaklıkta yaşadıkları için, sahip oldukları enzimler de sıcağa dayanıklıdır. Sıcağa dayanıklı enzimlerin PCR'de kullanılması ile artık her reaksiyondan sonra yeni enzim eklemeye gerek kalmadı ve her bir reaksiyonun maliyeti çok çok azaldı.



DNA dizilim robotları

PCR ve robot dizileme aygıtlarının genom projesinde kullanılması, projenin hızını da olağanüstü düzeyde artırdı ve hedeflenen tarihten önce tamamlanmasını olası kıldı. (Dizilim belirleme tekniklerinde son beş yılda (2005-2010) olağanüstü gelişmeler sağlandı. Bu yeni teknikler sayesinde sadece küçük bir DNA parçasının değil, tüm bir organizmanın, örneğin bir bakterinin DNA dizilimini birkaç dakika içinde belirleyebilir hale geldik. Bu teknikler-

den "454" ile her bir reaksiyonda 120 bin, "Solexa" ile 2 milyon ve "Solid" ile 2-6 milyon baz uzunluğunda DNA dizilimi elde edebilecek teknolojik seviyeye ulaştık.)

Proje hem öngörülenden önce bitirilmiş, hem de belirlenen bütçe sınırları içinde kalınmıştı. Ayrıca projeye uluslararası bir kimlik de kazandırılmıştı. Clinton projenin tamamlandığını Doğu Odası'ndan bütün dünyaya duyururken bunun insanlık adına ne kadar büyük bir adım olduğunun bilincindeydi. Hatırlayacağınız gibi o günlerde bütün dünya bu önemli haberle çalkalanmıştı.

Gen haritasının çıkarılmasının sonuçları hakkında günlerce yazılıp çizildi, yaşanan heyecanla ilgili sayısız yorum yapıldı. Bunların bir kısmında maalesef aşırıya kaçılarak okuyuculara yanlış bilgiler de ulaştırıldı. Örneğin, bazı gazeteler insan ömrünün birkaç yüzyıla çıkacağını, hastalıkların hepsinin tedavi edileceğini bile manşet yaptı. O günden beri hemen hemen her toplumda gen haritası projesi, gelecekteki uygulamaları ve insanlığa neler getirip ondan neler götüreceği konuları günlük konuşmalara girdi.

Peki yazılanlarda gerçeklik payı var mıydı? Veya vardıysa bunların ne kadarı gerçekçiydi? Gen haritası veya gen diziliminin bilinmesi gerçekte ne ifade ediyor? Herkesin en az 150 yıl yaşayacağı doğru mu? Şimdi de bu konuları irdeleyelim.

Biyolojik bilimlerde çalışan araştırmacılar olarak bütün yapmaya çalıştığımız, aslında yaşamı okuyabilmektir. Doğada olup bitenleri izleyip incelemek, işin ilk basamağıdır.

Düşünüldüğünün aksine, mükemmelliklerin yanı sıra pek çok anormallik de hayatın bir parçasıdır. Sağlık sektöründe çalışanlar bu tür anormalliklerle çok daha sık karşılaştıkları için sıradan bir kişiye göre insanlar arasında aslında ne kadar çok anormallik olduğunu çok iyi bilirler.

İlk bakışta olumsuz ve üzücü olan bu tablo, aslında gelecek nesillerin sağlığı açısından paha biçilmez bir hazinedir. Çünkü hastalık durumunda ne olduğunu izleyip, sağlıklı durum ile karşılaştırmak hastalığın nedenini çözmede ilk adımı teşkil eder.

İkinci basamakta, gözlem sonucu elde edilen bilgiler ışığında laboratuvarda doğa "taklit" edilmeye çalışılır. Doğada izlenen anormalliklerin laboratuvarın kontrollü şartları altında oluşturulması, bu anormalliklerin hem anlaşılmasını hem de düzeltilmesini olası kılar. "Gözle ve taklit et" felsefesi olarak adlandırdığım bu yaklaşım insan gen haritasının belirlenmesinde ve sonraki uygulamalarda da en önemli yöntemlerden biri haline geldi.

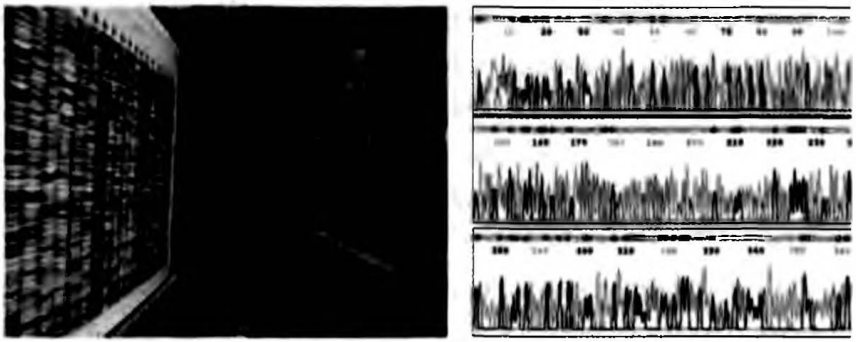
Basit bir çıkarımla, sağlıklı bir insanın gen dizilimini bilirsek, bunu hasta bir insanın gen dizilimi ile karşılaştırarak aradaki farklılıklardan hastalığın nedenini belirleyebiliriz. Bunun ispatı için laboratuvara dönüp aynı farklılığı laboratuvar hayvanlarında yaratarak, yani doğayı "taklit ederek" anormalliğin gerçekten de daha önce belirlediğimiz farklılıktan kaynaklanıp kaynaklanmadığını test edebiliriz. Günümüz tıp dünyasında araştırmaların çoğu bu temel fikre dayanmaktadır.

## DNA'larımız Arasında Ne Kadar Farklılık Var?

Altı milyar bazdan oluşan genetik malzemenin bizlere anne ve babamızdan (3 milyar anneden, 3 milyar babadan) geçtiğini öğrenmiştik. Şöyle bir soru akla gelebilir: Anne ve babamızın DNA'ları arasında ne kadar farklılık var? Fiziki görünüşleri arasında çok büyük farklılık olduğunu görüyoruz, ama acaba bu özellikleri belirleyen genler arasında da o ölçüde farklılık var mı?

İnsan gen haritasının tamamlanması ile bu farklılığın büyüklüğü hakkında önemli veriler elde ettik. Anne ve babamızın genlerinin dizilimini karşılaştırırsak, aşağı yukarı her bin bazda bir bazın (1/1000) farklı olduğunu görürüz. Bu farklılık daha sonra "tek nükleotid farklılığı" olarak adlandırıldı (*single nucleotide polymorphism-SNP*).

Eğer anne ve babamız arasında o kadar farklılık varsa, örneğin sizin DNA'nız ile diyelim ki komşunuzun DNA'sı arasında



Modern DNA dizilim metodu (solda) ve sonuç çıktısı (sağda)

ne kadar farklılık var? Bu karşılaştırmada da aynı oranın geçerli olduğu, yani her 1000 nükleotidde ortalama bir nükleotidin farklı olduğu görülecektir. Sizinle komşunuz arasındaki farklılık oranı, yine sizinle dünya üzerinde herhangi bir ülkeden seçeceğiniz bir kişi arasındaki farklılıkla aynı düzeyde olacaktır. Kendi DNA'nızı Türkiye'nin başbakanının veya ünlü sanatçımız Tarkan'ın DNA'sı ile de karşılaştırsanız, ortalama olarak her 1000 nükleotidde sadece bir nükleotidin farklı olduğu ortaya çıkacaktır. Bu karşılaştırmaya Kaliforniya eyalet valisi Arnold Schwarzenegger veya Michael Jordan'ı veya Tibet'te yaşayan rahiplerden birini de katsak, bu oran değişmeyecektir.

Burada her 1000 nükleotid başına bir nükleotid fark var derken, 1000 nükleotidden herhangi birinin farklı olacağını anlatmak istediğimi vurgulamak isterim. Yoksa belli bir bazı kast etmiyorum. Farklılık binde bir oranında, ama hangi nükleotidin farklı olduğu tamamen şansa bağlı. Önemli olan, bu oranın değişmediği. Bu, şu anlama da gelmektedir: Yerkürenin neresinde olursa olsun, insanlar birbirlerinin hemen hemen aynıdır. Bir diğer deyişle yerkürede yaşayan insan nesli olarak % 99,9'dan da yüksek bir oranda aynıyız.

Afrika'da yaşayan maymunlar arasındaki genetik dizilim farklılığına baktığımızda, insanlar arasındaki benzerlik daha da anlamlı hale geliyor. Çünkü farklı maymunlardan DNA elde edip dizilimlerini karşılaştırdığımızda, aralarındaki farkın insanlarda görülenden iki-üç kat daha fazla olduğu ortaya çıkar. Yani

iki insan arasında her 1000 nükleotidde ortalama bir nükleotidlik bir fark varken, maymunlar arasında bu sayı 2 veya 3'tür. Eğer bu karşılaştırmayı güneydoğu Asya'da yaşayan iki orangutan arasında yaparsak farkın daha da yüksek olduğu, oranın da her 1000 nükleotidde 8'e veya 9'a yükseldiği görülür.

Aslında diğer bütün canlılarla karşılaştırdığımızda insanlar arasında gözlenen genetik farklılığın, diğer canlılarda görülenden çok daha az olduğunu anlıyoruz. Bunun nedeni, 3. Bölüm'de açıkladığımız gibi bugün dünyanın her köşesinde yaşayan insanların, başlangıçta Afrika'dan çıkan küçük bir grup insandan türemiş olmasıdır. Ortak ata nedeniyle, değişik ülkelerin insanları arasındaki genetik farklılık ile tek bir ülkenin vatandaşları arasındaki genetik farklılık aynıdır.

Şimdi benzerliğimizi bir yana koyup, binde bir oranındaki farklılığımızın, yani SNP'lerin bizim için ne ifade ettiğine bakalım. İnsanlık yararına olacak şekilde SNP'lerden faydalanmak söz konusu mu? Örnekleri ile SNP'lerin nasıl değerlendirildiğine göz atalım. İnsan genetik malzemesinin sadece % 1,5'i protein kodlayan dizilimlerden oluşur; geri kalan kısımları, fonksiyonlarını daha yeni yeni anlamaya başladığımız genler arası DNA teşkil eder. SNP'lerin büyük çoğunluğu protein kodlayan önemli kısımların dışında kalmaktadır. Bunun sonucu olarak çok sayıda SNP'nin herhangi bir etkisi olmamaktadır. Buna karşılık protein kodlayan DNA bölgelerinde yer alan SNP'ler, hastalıklar ile olan ilişkilerinden dolayı büyük önem taşır. Bir örnekle açıklayalım.

Aramızdan bazıları CCR5 adı verilen bir gende mutasyon taşır. Bu genin ürünü olan protein, hücre zarında yer alır ve AIDS hastalığına sebep olan HIV virüsünün hücreye girebilmesi için gereklidir. HIV virüsü önce bu CCR5 proteinine bağlanır ve bu proteinle birlikte hücre içine aktarılır. Virüsün bağışıklık sistemini tahrip edebilmesi için hücrenin içine girmesi şarttır; çünkü hücre içine girdikten sonra, hücrenin proteinlerini kendi amacı doğrultusunda kullanarak çoğalır ve o hücreyi öldürerek etraftaki diğer hücrelere sayısı artmış olarak saldırmaya devam eder. Kısacası, bu ilk basamakta yani virüsün hüc-

reye girmesi aşamasında, virüsün normal CCR5 proteinine ihtiyacı vardır.

Şimdi CCR5 geninde bir mutasyon olduğunu düşünelim. Mutasyona uğramış CCR5 genini taşıyan insanlarda bu protein anormal olacağı için HIV virüsü ona bağlanamaz ve böylece HIV virüsü bulaşmış olsa bile, virüs hücre içine giremeyeceği için AIDS hastalığı da gelişemeyecektir. CCR5 genindeki mutasyon bakımından homozigot olan insanlar (CCR5 genlerinin her ikisinde de mutasyon taşıyanlar), AIDS hastalığına karşı direnç kazanmıştır. Bu örnekte olduğu gibi, bazen genlerdeki negatif değişiklikler yani bozukluklar olumlu sonuçlar da doğurabilir. Ne yazık ki tüm dünya nüfusu içinde CCR5 mutasyonu taşıyan insanların oranı %1 civarındadır ve HIV virüsü her yıl yüz binlerce insanın ölümüne neden olmaktadır.

Bu açıklamalardan tahmin edebileceğiniz gibi, HIV virüsüne karşı gösterilebilen bu direncin mekanizmasının çözülmesi üzerine, pek çok ilaç firması CCR5 geninin fonksiyonunu önleyerek HIV virüsüne karşı direnç sağlayacak ilaçlar geliştirmek üzere çalışmalara başlamıştır.

## Alzheimer Hastalığına Sebep Olan Mutasyon

İleri yaşlarda görülen Alzheimer hastalığında beyin hücreleri dejenerasyona uğrar. Birçok işlev zamanla azalır ve kişi artık kendi başının çaresine bakamaz hale gelir. Alzheimer ilerleyici bir hastalıktır, hastanın durumu zamanla daha da kötüleşir.

Hastalığın ilk belirtileri küçük unutkanlıklardır. Zamanla bu unutkanlıklar artar ve kısa süreli hafızada kayıplar başlar. Hastalığın ilerlemesi ile zihinsel faaliyetlerde gerileme başlar, bu arada konuşma da etkilenir. Tanıma, karar verme, planlama gibi beyin işlevleri zamanla zayıflar. Hastalığın kurbanları bu devrede adeta kişiliklerini kaybeder. Hastalığın patolojik bulguları arasında beyinde sinir hücresi kaybı, "amiloid plak" adı verilen anormal protein birikimleri ve beynin büzülmesi yer alır. Alzheimer, DNA'da meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalığın nedeni, apo lipoprotein E adını taşıyan

ve 19 numaralı kromozom üzerinde bulunan bir gendeki mutasyondur. Bu genin diziliminin belirlenmesi ve insanlar arasında bu gende bulunan nükleotid farklılıklarının incelenmesi ile iki SNP noktası bulundu. Bu iki noktadaki nükleotidler, popülasyonun bir kısmında "TT" iken bir kısmında "TC" ve bir kısmında da "CC" şeklindedir. Bunlara sırası ile E2, E3 ve E4 tipleri adı verildi. Eğer bir kişi E4 tipini taşıyorsa, o kişinin Alzheimer hastalığına yakalanma ihtimali % 60-70'ler düzeyine çıkmaktadır. İnsanlar arasında her yüz kişiden üç kişinin E4 tipini taşıdığı tahmin edilmektedir.

Anne ve babadan çocuklara hangi tipin geçtiği, daha hayatın başında bellidir. Yeni doğmuş bir çocuktan alınacak birkaç damla kanda hangi tipin bulunduğu tespit edilip o bebeğin ileri yaşlarda Alzheimer hastalığına yakalanıp yakalanmama ihtimali belirlenebilir. Böyle bir bilgiye kim sahip olmak ister, bu da düşündürücü bir konudur.

Alzheimer hastalığı örneğinde olduğu gibi, SNP olarak adlandırılan bu değişikliklerin bazıları hastalıklarla ilgili ipuçları veriyorsa, o zaman akla şu soru gelir: Gen haritasında var olan bütün SNP'lerin yerleri belirlenerek şu anda nedeni bilinmeyen hastalıkların genler düzeyindeki sebepleri bulunamaz mı?

Teorik olarak bunun mümkün olması gerekir. Nitekim bu potansiyeli gören araştırmacılar, insan genomundaki SNP'lerin tamamının haritasını çıkarmak için uluslararası bir çalışma başlattı. İnsan genomunda yaklaşık 8-10 milyon kadar SNP olduğu tahmin edilmektedir. Projenin ilk başladığı 1995 yılında, bilinen SNP'lerin sayısı 100 civarındayken bu sayı iki yıl gibi kısa bir süre sonra 4 bine, 2000 yılında 1 milyona, 2002 yılında da 3 milyona ulaştı. Projenin tamamlanması ile toplam 8-10 milyon SNP'nin yerlerinin belirleneceği öngörülmektedir. Bundan sonra hasta ve sağlıklı insanların SNP dağılımları karşılaştırılarak hastalıklara neden olan mutasyonlar belirlenebilecektir. Elimizde belli hastalıklara sahip çok sayıda insanın DNA'sı olduktan sonra, işin geri kalan kısmı büyük oranda süperbilgisayar programlarının yardımıyla gerçekleşecek ve

hastalıkların nedeni olan DNA anormallikleri tek tek ortaya çıkarılabilecektir.

## Araştırmacı Bilgisayarlar

Elimizde değişik hastalıklara sahip hastaların DNA'larının bulunduğunu düşünelim. Örneğin bir grup şeker hastalarına, bir grup kalp hastalarına, bir grup hipertansiyon hastalarına ait olsun. Her bir gruptan hastaların SNP'lerini belirleyip bunları gruplayalım. Her bir hastaya özel olan milyonlarca SNP'ye ait veri birikecektir. Bundan sonraki adımı bilgisayarlar gerçekleştirecek ve belli hastalıklarla belli SNP'lerin birlikte gruplaşıp gruplaşmadığını belirleyecektir. Her bir hastanın genetik malzemesi farklı olduğu için SNP haritası da farklı olacaktır. Ancak aynı hastalığa sahip olan kişilerin SNP haritaları karşılaştırıldığında, sahip oldukları hastalığa neden olan genlerden dolayı SNP'lerinden bazıları benzer bir dağılım gösterecek, örneğin belli SNP'ler sadece şeker hastalarında tespit edilecektir. Bu değerlendirmeye başka bir hastalığa sahip olan grubun SNP'leri dahil edildiğinde, başlangıçta gözlenen ortak dağılımın paylaşılmadığı ortaya çıkacaktır. Çünkü değişik hastalıklara sebep olan anormalliklerin genetik temelleri farklıdır ve sonuçta farklı hastalıklar için farklı SNP gruplaşmaları söz konusudur. Sadece şeker hastalarında bulunan ve diğer hastalık gruplarında gözlenmeyen SNP'lerin, şeker hastalığı ile ilgili olma ihtimali yüksektir. Böylece SNP'lerden hareket edilerek şeker hastalığına sebep olan geni veya genleri belirlemek mümkün olur.

Biraz daha basitleştirmek için söyle bir örnek verebiliriz: İnsan genetik malzemesinin anne ve babadan gelen 23'er kromozomda taşındığını belirtmiştik. Kromozomların her birini, bir ansiklopedi setinin bir cildi olarak kabul edersek, sahip olduğumuz genetik malzemenin tamamını da 23 ciltten oluşan bir ansiklopedi seti olarak düşünebiliriz. Bu durumda her bir hücremizde, anne ve babadan gelen birer set olmak üzere, bu ansiklopediden iki takım var demektir.

Ş harfinin bu ansiklopedinin 18. cildinde, şeker hastalığının tanımının da 18. cildin 358. sayfasındaki dördüncü paragrafta yer aldığını varsayalım. Şeker hastalarında bu gende mutasyon olacağı için söz konusu paragrafta şeker hastalığının tanımında bir hata olacak, mesela "şeker" yerine "şeter" yazacaktır. Şimdi bir geri adım atarak aslında bu yanlışlığı (mutasyonu) henüz bilmediğimizi ve onu bulmaya çalıştığımızı farz edelim.

Farklı insanların ansiklopedilerinin karşılaştırılması sonucu (SNP çalışmaları), bin harfte bir harfin değişik olacağını yukarıda açıklamıştık. Çalışmamıza dahil ettiğimiz şeker hastalarının ve sağlıklı kişilerin ansiklopedi setlerini bu harfler açısından karşılaştıralım. Şeker hastalarını kendi aralarında ve sağlıklı kişileri de yine kendi aralarında analiz edip sonra da bu iki büyük grubu birbiriyle karşılaştırırsak, bazı harf farklılıklarının sadece şeker hastalarında var olduğunu görürüz. Karşılaştırmaya dahil olan hasta ve sağlıklı kişi sayısını artırdıkça, bu değişikliklerden birinin veya birkaçının devamlı olarak şeker hastalarında var olduğu ortaya çıkacaktır; yani bu değişiklik(ler) şeker hastalığı ile birlikte seyretmektedir. O halde bu değişiklikler ya şeker hastalığına neden olmaktadır ya da şeker hastalığına neden olan değişikliğin çok yakınında bulunmaktadır.

Şimdiye kadar yapılan genetik çalışmalar, hastalığa neden olan mutasyonların yakınlarında gerçekten de o mutasyonla birlikte seyreden SNP'lerin var olduğunu gösterdi. Örneğimize geri dönecek olursak, bu değişiklik şeker hastası olanlarda 18. cildin 358. sayfasında yer alacak, fakat şeker hastası olmayanlarda bu değişikliğe rastlanmayacaktır. Bazen bu değişiklikler, üzerinde çalışılan hastalığın ana nedeni olurken bazen de ana nedenin yakınında bulunmaktadır. Bu durumda hem şeker hastalarında hem de sağlıklı kişilerde, 18. cildin 358. sayfasının tamamını deşifre ederek hastalığa neden olan hatayı bulabiliriz.

Gerçek hayatta da SNP'lerin hastalıklarla ilişkileri belirlendikten sonra çok sayıda hastalığın etkeni olan mutasyonlar ortaya çıkarıldı. Günümüzde de bu yöntem hastalık genlerinin keşfinde sıkça kullanılmaktadır.

## Genlerimizde Yatan Süt Tüketim Alışkanlığımız

Dünya genelinde hastalıkların veya belli özelliklerin dağılımını incelediğimizde, belli coğrafyalarda yaşayan insanların bazı özellikleri veya rahatsızlıkları diğerlerine göre daha sık taşıdığını görürüz. Bizleri de ilgilendiren bu özelliklerden birini örnek alarak, SNP'lerin kullanılması ile özelliğin veya rahatsızlığın temelinde yatan bozukluğun nasıl belirlendiğini görelim.

Kuzey Avrupa'da geçirdiğim bir yıllık sürede ve daha sonra da ABD'de geçen yıllarda, insanların istedikleri kadar sütü rahatça içebildiğini, dört çeşit peynirle yapılmış pizzayı ve onun üzerine de peynirli keki problemsiz yiyebildiğini, biraz da kıskanarak gözlemlemişimdir. Çünkü 20'li yaşlarımdan itibaren, fazla miktarda süt ve süt ürünü tükettiğimde rahatsız olmaya başlamıştım. Çevremdeki pek çok insanda da aynı problemin olduğunu ve aslında sadece Erzurum ve çevresinde değil, Türkiye genelinde de hemen hemen herkesi etkilediğini öğrenmiştim. Kuzey Avrupalılar ve çoğunlukla kuzey Avrupa kökenli olan Amerikalılar, bizim gibi Akdeniz ülkesi insanlarına göre çok fazla miktarda sütü hiçbir sorunla karşılaşmadan içebiliyorlardı. Neler olup bittiğini ve sorunun arkasında yatan gerçeği üniversite öğrencisiyken aldığım bir derste öğrenecektim. Bütün mesele, sütte bulunan ve laktoz adını verdiğimiz süt şekerini parçalayan enzimin eksikliğiydi. Bu durum tıp literatürüne "laktoz intoleransı" (laktoz hassasiyeti) olarak geçmişti.

Yeni doğan her çocuk "laktaz" adı verilen bu enzimi yeterince salgılar. Laktaz, anne sütündeki laktozu parçalayarak onu oluşturan glikoz ve galaktoz birimlerine dönüştürür. Bu parçalama işlemi laktozdan faydalanmayı sağlar. Ancak yaş ilerledikçe, büyük ihtimalle süte olan hayati bağımlılık zamanla azaldığı için, salgılanan laktaz miktarında azalma olur veya olmalıdır. 2002 yılında Finlandiya'dan bir grup bilim insanı, SNP'leri kullanarak laktoz intoleransına sebep olan genetik değişikliği yani mutasyonu bulduklarını açıkladılar. O güne kadar genel inanış, bizim gibi laktozu değerlendiremeyen (laktoz intoleransı) milletlerin bu talihsiz mutasyondan etkilendiği ve yeterince laktaz üretemedi-

ği şeklindeydi. Oysa araştırma sonuçları, mutasyonun laktoz intoleransı olan insanlarda değil, aksine süt ve süt ürünlerini ileri yaşlarda da problemsiz tükebilen kişilerin DNA'larında meydana gelmiş olduğunu ortaya çıkardı. Normal olan hayat boyu laktaz üretmek değil, çocuklukta yeterince salgılayıp daha sonraki yaşlarda üretimi azaltmaktı. Diğer bir deyişle anormal olan, ileri yaşlarda laktaz enzimini üretmeye devam etmekti.

Sanırım bu gerçeği öğrenmek, o zaman beni olduğu kadar şimdi de sizleri rahatlatmıştır. Zira bunun bir anlamı da, laktaz enzimini kodlayan genimizin "normal" olduğu ve bugün ileri yaşlarda olmalarına rağmen süt ve süt ürünlerini çok miktarda tüketebilen insanların aslında laktaz geninde bundan yaklaşık 10 bin yıl önce meydana gelmiş bir mutasyonu taşıdığıdır.

## Örümcek Adamdaki Örümcek Geni

Bilinçli veya bilinçsiz olarak genetik malzemesi ile oynanan ve bunun sonucunda insanüstü özellikler kazanan kahramanların hikâyeleri beyazperdenin vazgeçilmez konularındandır. "Örümcek Adam" bu tür öykülerin belki de en başında gelir.

İlk olarak 1962 yılında ortaya çıkan ve Amerikan çizgi romanının en popüler süperkahramanlarından biri haline gelen "Orümcek Adam" ünlü yönetmen Sam Raimi tarafından sinemaya uyarlandığında, film ABD'de olduğu gibi birçok ülkede hasılat rekorları kırdı. Seyretmiş olanlarınızın hatırlayacağı gibi, kahramanımız Peter derslerinde başarılı olmasına rağmen sevdiği kıza aşkını itiraf edemeyen, kendine güvensiz biridir. Peter, bir gün sınıf arkadaşları ile birlikte gittiği bir müzede etrafı seyre dalmışken farkında olmadan bir örümceğin kurbanı olur. Öykü bu ya, örümcek ısırması sırasında örümcek DNA'sı da kahramanımızın kanına karışır.

Bu olay Peter'in hayatında bir dönüm noktasıdır. Birkaç gün içinde bir örümcek-adama dönüşür ve kendinde insanüstü yetenekler keşfetmeye başlar. Örneğin yerçekimini etkisiz kılacak şekilde, binaların dış yüzeylerine düz yolda yürür gibi kolayca tırmanmaya başlar. Yine örümcekten aktarılan DNA sayesin-

de örümcek gibi ağ üreterek, yıllar öncesinden bir başka filmin kahramanı Tarzan'ın ağaçtan ağaca atlayarak mesafe alması gibi, binaların birinden diğerine atlayarak çok kısa sürede uzun mesafeleri kat etmeye başlar. İlk başlarda bu yeteneklerini eğlenmek için kullanan Peter, onu büyüten ve ona babalık eden amcasının bir suçlunun elinde can verdiğini görünce yaşamını iyi ile kötünün mücadelesine adar.

Bu tür filmleri gördükten sonra "acaba" sorusunu sormak kaçınılmaz gibidir. Acaba genlerle oynanarak ortalamanın üstünde özellikler elde etmek mümkün müdür? Genlerde tamamen şansa bağlı olarak meydana gelen değişiklikler, diğer adıyla mutasyonlar, bazen ortalama insanın elde edemeyeceği bir performansın ortaya çıkmasına da neden olabilir mi?

Bu sorunun cevabının birkaç milyonda bir de olsa "evet" olduğunu, gelin yaşanmış bir olayda birlikte görelim.

Yıl 1964. Finlandiya asıllı Eero Antero Mäntyranta Avusturya'nın Innsbruck kentinde düzenlenen kış olimpiyatlarında kros kayağında üst üste üç altın madalya alıyor: 15 km ve 30 km'de altın madalya ve 4 x 10'da takım halinde gümüş madalya. (1960 ile 1968 arasında Eero, kış olimpiyatlarında üç altın, iki gümüş ve iki bronz madalya alıyor, ayrıca dünya şampiyonalarında iki altın, iki gümüş ve bir de bronz madalya kazanıyor.) Eşine pek rastlanmamış böyle bir başarıdan sonra, sporseverler arasında Eero'nun hile yapmış olabileceği şüphe ve söylentisi dolaşmaya başlıyor. Performans artırıcı ilaçlar kullandığı, yoksa böyle büyük bir başarı elde etmesinin imkânsız olduğu öne sürülüyor. Bu arada 1964 yılı şartlarında, günümüzde arada bir gazetelerde manşet olan doping ilaçlarının pek çoğunun henüz geliştirilmemiş olduğunu hatırlayalım. Bu söylentilerle sarsılan Eero ise performans artırıcı bir şey kullanmadığını ve bu madalyaları bileğinin gücü ile, hak ederek aldığını açıklıyor. Doktorların denetiminde yapılan incelemelerde Eero'nun kanında herhangi bir ilaç kalıntısına da rastlanmıyor. Ancak kan analizleri aynı zamanda çok ilginç bir gerçeği ortaya çıkarıyor: Eero'nun kanının, insanlardaki orta-

lamaya göre %15 daha fazla kırmızı kan hücresi taşıdığını. Bu fazladan kırmızı kan hücrelerinin dokulara daha fazla oksijen taşınmasını sağladığını düşünürsek, Eero'nun diğer sporcuları geride bırakmasının nedeni kendiliğinden ortaya çıkacaktır. Vücudunda daha fazla oksijen bulunması, Eero'nun daha fazla enerji üretmesini ve diğer sporculardan daha güçlü olmasını sağlamıştır. Bununla birlikte, ilaç kullanmadığı halde Eero'nun kanında neden daha fazla alyuvar olduğunun başka bir açıklaması da olmalıydı.

Eero'nun durumu 30 yıl sonra, 1993 yılında açıklanabildi. Aslen yine Finlandiyalı olan ve lisansüstü eğitimimi yaptığım Ohio State Üniversitesi'nde genomik araştırmaları yürütecek grubun başına getirilen Albert Dela Chapelle, Eero'nun neden normal insanlardan daha fazla kırmızı kan hücresi taşıdığını bulacaktı.

Eero'nun özellikle kırmızı kan hücrelerinin yapımında görev alan genlerinin diziliminin belirlenmesi, ilginç bir gerçeği gün ışığına çıkardı. Eero'nun, kırmızı kan hücrelerinin oluşumunda önemli olan "eritropoietin almacı" geninde bir mutasyon vardı. Eero'nun vücudu bu mutasyonun etkisi ile sanki dışarıdan eritropoietin hormonu enjekte edilmiş gibi normalden çok kırmızı kan hücresi üretiyordu.

Eero'nun vücudundaki bu biyolojik değişikliği biraz daha yakından inceleyelim. Almaçlar (reseptörler) hücrenin dış yüzeyinde yer alan moleküllerdir; genellikle bir parçaları hücre dışındadır ve bunun devamı olan kısım hücre zarının katmanları arasına yerleşmiştir. Almacın uzantısı hücrenin içinde yer alır. Almacın etkinleşmesi, hücre içinde bir reaksiyon zinciri başlatır. Bu zincirin başlaması için, genel adı "ligand" olan bir grup molekülden o almaca özgü olanının, almaca bağlanması gerekmektedir. Bunu, otomobilin kontak anahtarının çevrilmesi ve bunun sonucunda bir seri reaksiyonla motorun çalışarak krank milini harekete geçirmesine benzetebiliriz. Her otomobilin anahtarı özeldir ve başka bir otomobili çalıştırmaz. Almaç ile ligand arasındaki ilişki, anahtar-kilit örneğindeki ilişkiye benzer.

Bunun yanı sıra, bazı filmlerde otomobil hırsızlarının ellerinde anahtar olmadığı halde direksiyon altında birtakım kabloları birbirine bağlayarak motoru çalıştırabildiğini, kontak anahtarının kullanıldığı ilk basamağı gereksiz kıldıklarını görmüşsünüzdür. Benzer şekilde, almacı kodlayan gende meydana gelen bir mutasyon sonucu, almaç artık ligandın kendisine bağlanmasını beklemeden reaksiyon zincirini başlatabilir. Kablolarla oynanması sonucu motorun anahtarsız çalışması gibi, ligand almaca bağlanmadan reaksiyon zinciri başlar.

Eero'nun durumunda, almaç "eritropoietin almacı" ve ona normalde bağlanan ligand "eritropoietin" adını verdiğimiz hormondur. Normal şartlarda almaçla ligand arasındaki etkileşim, yeni kırmızı kan hücrelerinin üretilmesi ile sonuçlanan bir seri reaksiyon başlatır. Eero'nun eritropoietin almacını kodlayan genindeki mutasyon nedeni ile almaç, eritropoietin hormonu bağlanmadığı halde sanki bağlanmış gibi reaksiyon zincirini başlatmaktadır. Eritropoietin hormonunun miktarı normalde kırmızı kan hücrelerinin sayısını normal sınırda tutacak düzeyde kalırken, mutasyondan dolayı bu kontrol kaybedildiği için eritropoietin almacı kırmızı kan hücresi yapımı zincirini başlatmaya devam eder.

Bunun sonucu olarak Eero'nun vücudu, sanki dışarıdan eritropoietin hormonu şırınga edilmiş gibi, durmadan kırmızı kan hücresi üretmektedir. Fazla sayıda kırmızı kan hücresinin bulunması, dokulara daha fazla oksijen taşınmasına neden olduğu için Euro'nun vücudu diğer sporculara göre daha fazla enerji üretmiş, bu da ona üç altın madalya almasını sağlayacak üstünlüğü kazandırmıştır.

Başlangıçta genlerde meydana gelecek (veya getirilecek) değişikliklerle insanlara insanüstü özellikler kazandırılıp kazandırılamayacağını sorgulamıştık. Eero'nun taşıdığı mutasyonun yani genetik yapısındaki bir değişikliğin, ona diğer sporculara göre kesin bir avantaj sağladığı bir gerçek. Ancak taşıdığı bu mutasyon, onun olimpiyatlarda madalya almasının yegâne nedeni olamaz. Yıllar süren disiplinli çalışmanın, o noktaya gelmesinde büyük bir payı olduğunu sanırım herkes kabul edecektir.

Kanda yüksek oranda kırmızı kan hücresinin bulunmasına benzer bir durum, aslında doğup büyüdüğüm şehir için de söz konusu. Erzurum'un denizden yaklaşık 2000 metre yükseklikte kurulmuş, bu yüzden kışları çok soğuk geçen bir şehir olduğunu eminim duymuşsunuzdur veya bilirsiniz. Burada doğan ya da uzun yıllar Erzurum gibi deniz seviyesinden yüzlerce metre yükseklikte yaşayanlar, yaz tatillerini geçirmek üzere deniz seviyesindeki bir şehre gittiklerinde yorgunluk nedir bilmediklerini, kilometrelerce yürüseler de yorgunluk hissetmediklerini söyler. Bunun nedeni vücutlarında, sahil şehri insanlarına oranla daha fazla kırmızı kan hücresi bulunmasıdır.

Deniz seviyesinden yukarı çıkıldıkça havadaki oksijen miktarı azalır. Vücudumuz, oksijen oranındaki bu azalmayı telafi etmek için kırmızı kan hücrelerinin sayısını artırır. Vücutta oksijeni kırmızı kan hücrelerinin yapısını oluşturan hemoglobin proteini taşıdığı için, sayısı artan kırmızı kan hücreleri gereken oksijenin dokulara taşınmasını sağlar. Bunda Eero'nun mutasyonlu eritropoietin geni ve onun almacının geni de rol oynar. Ancak son örnekte alınan sonucun nedeni mutasyon değil vücudun yeni ortama uyum sağlamak üzere genlerin çalışmasını yeniden düzenlemesidir. Bununla beraber nesiller boyu dağlık bölgelerde yaşayan toplulukların (örneğin Himalayalar'da yaşayan yerlilerin) Eero'nun durumuna benzer genetik bir adaptasyona sahip olması da mümkündür.

## 21. Yüzyıl Harikası DNA Çipleri

Şimdiye kadar hep DNA düzeyindeki farklılıkları ve bu farklılıkların bizleri diğer canlılardan ve birbirimizden ayıran temel faktör olduğunu gördük. Yine DNA'da gizli olan bilginin önce RNA adını verdiğimiz moleküle aktarıldığını, RNA'nın da bu bilgiyi protein sentezleyen mekanizmaya taşıyarak sentez edilecek proteinin yapısını belirlediğini öğrendik.

Diğer yandan, her bir hücre çeşidinin sadece o çeşide özel genleri çalıştırdığını ve bu genlerdeki bilgileri önce RNA'ya, sonra da proteine dönüştürerek özel dokular meydana getirdiği-

ni de gördük (sinir hücresi ile kas hücresinin farklılığı, elin ayasındaki hücrede kıl olmayıp aynı hücre tipini içeren elin dış kısmında kıl olması gibi).

Beyin hücresi ile karaciğer hücresinden RNA elde edip karşılaştırırsak, her iki hücrede ortak olan RNA'ların yanı sıra bazı RNA'ların sadece sinir hücresinde, bazılarının ise sadece karaciğer hücresinde bulunduğunu görürüz. Çünkü beyin hücresinde etkin olan genlerle karaciğer veya kas hücresinde etkin olan genler aynı değildir.

Eğer RNA yapısına bakarak normal dokular arasındaki farklılıkları görebiliyorsak, hasta ve sağlıklı kişilerin RNA kompozisyonunu karşılaştırarak hastalığa sebep olan genetik farklılığı da bulamaz mıyız? Örneğin, kan kanserine yakalanmış bir hastadan alacağımız kanın RNA yapısıyla sağlıklı bir insandan alacağımız kanın RNA yapısını karşılaştırarak, kan kanserine sebep olan farklıkları belirleyebilir miyiz? İşte bu fikirle yola çıkan bir grup bilim insanı "DNA çipleri"ni geliştirdi. "Mikrodizi" (*microarray*) adı da verilen bu tekniğin temelinde, RNA'daki farklılıkların belirlenmesi yatmaktadır.

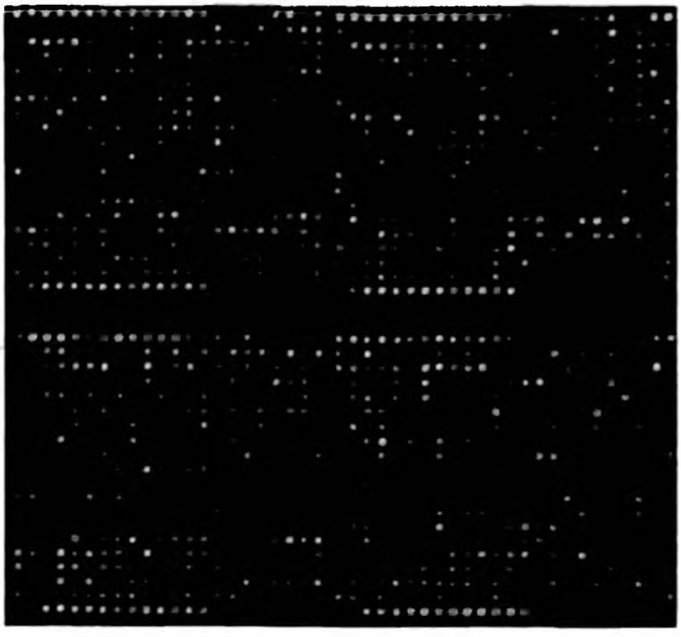
DNA çipleri sadece işlev açısından değil, yapım teknolojisi açısından da olağanüstü bir üründür. DNA çipi, kareli defterin sayfasındaki gibi karelere bölünmüş ve her bir kareye, belli bir gene ait olan küçük DNA parçalarının yerleştirilmiş olduğu bir teknoloji harikasıdır. Teknoloji harikası olarak adlandırmamın nedeni, insan genomunda bulunan yaklaşık 30 bin genin tamamına ait karelerin, normal ışık mikroskobu lamı büyüklüğündeki bir çip üzerine sığdırılmış olmasıdır. Her bir gene ait yaklaşık 25 nükleotidden oluşan DNA parçaları, diğer genlerle ortak dizilim taşımayacak şekilde, özel olarak seçilmiştir. Çip üzerinde, insan genomunda bulunan genlerin her biri için bir kare yer aldığı için, bütün genler temsil edilmektedir.

DNA çiplerini kullanarak kanser hakkında nasıl bilgi elde edebiliriz?

Kan kanserine neden olan değişikliği öğrenmek istediğimizi düşünelim ve elimizde hem sağlıklı bir kişiden hem de kan kan-

serine yakalanmış bir hastadan alınmış kan örnekleri bulunsun. Her iki kan örneğinden de RNA yalıtalım. Karıştırmamak için sağlıklı kandan gelen RNA'yı örneğin yeşille, hasta kandan elde ettiğimiz RNA'yı da kırmızı floresan boya ile işaretleyelim. DNA çipi üzerinde her gene ait bir kare, karede de o gene ait kısa DNA parçaları bulunduğu için, RNA'yı çip üzerine koyduğumuzda her bir gene ait RNA'lar, dizilimlerinin eşlenik olması nedeniyle ait oldukları genin karesini bulup ondaki kısa DNA parçalarına bağlanacaktır. (2. Bölüm'de bahsettiğimiz, Watson ve Crick'in belirlediği DNA yapısında, eşlenik bazlar arasında hidrojen bağları oluştuğunu hatırlayın.)

Her bir karede belli bir gene özel DNA parçacıklarından çok sayıda vardır ve her kareye o genin çalışma düzeyiyle orantılı sayıda RNA bağlanır. Hem kanserli hem de sağlıklı dokudan elde ettiğimiz ve işaretlediğimiz RNA'ları çip üzerine yerleştirdiğimizde, eğer belli bir gen kanserli dokuda sağlıklı dokuya oranla daha çok çalışmışsa, o karede baskın renk kırmızı olacaktır. Eğer tersi olmuş, yani gen kanserli dokuda daha az çalışmış ve dolayısıyla daha az RNA üretmişse o zaman karede baskın renk



Mikrodizi

yeşil olacaktır. Üçüncü alternatif ise genin hem kanserli hem de sağlıklı dokuda aynı oranda çalışmış olmasıdır ki, bu durumda kare sarı renkli olacaktır (eşit miktarda yeşil ve kırmızı boyanın karışımı sarı renk verir).

Çiplerin belli noktalarındaki kareleri karşılaştırdığımızda, aslında o noktanın temsil ettiği genin sağlıklı ve kanserli kanda ne kadar çalıştığını (bilimsel adı ile "ifade edildiğini") karşılaştırmış oluruz. Bu karşılaştırmayı bütün karelere ve dolayısıyla bütün genlere uyguladığımızda normal ve kanserli kan dokusunun gen çalışma profilini elde ederiz. Bu dağılımda bazı genlerin kanserli kanda normal kana kıyasla daha fazla çalıştığı, bazı genlerin ise daha az çalıştığı veya hiç çalışmadığı ortaya çıkacaktır. Gözlenen farklılıklar, kan kanserinin hangi genlerin çalışmasındaki aksaklıktan kaynaklandığı hakkında çok önemli bilgiler sağlar.

Çalışmalarımın önemli bir bölümünü oluşturan ve genellikle beş yaşın altındaki çocuklarda görülen "nöroblastom" tümörlerinden özellikle kötü huylu olanlarının pek çoğunda, N-MYC adı verilen bir gen bilinmeyen bir nedenle çoğalmıştır. Genin çoğalması maalesef tedavinin güç olacağı anlamına gelmektedir. Eğer DNA çiplerini kullanarak N-MYC çoğalmasının olduğu nöroblastom tümörü ile normal dokuyu karşılaştıracak olursak, N-MYC genine ait olan karenin kırmızı olduğunu görürüz.

Nöroblastom hastalarına uygulanacak tedavinin yoğunluğu hastalığın devresine bağlı olduğu için, N-MYC çoğalması varsa daha yoğun bir tedavi uygulanır. Nöroblastom hastaları üzerinde yıllardır yapılan incelemeler, N-MYC çoğalması olan hastaların kurtulma şansının, N-MYC çoğalması olmayan hastalara göre çok daha az olduğunu göstermiştir.

Gen çiplerinin tıpta kullanımının çok önemli keşifler yapılmasını sağladığını gösteren diğer bir örnek ise, gen haritasının belirlenmesinde büyük rolü olan bilim insanlarından Eric Lander'in yönetimindeki araştırma grubunun çalışmalarıdır. Bu bilim insanları gen çiplerini AML (akut miyeloid lösemi) ve ALL (akut lenfoblastik lösemi) olarak bilinen kan kanserlerine uygulayarak, bu kanserlerde genlerin çalışma seviyelerinde önemli değ-

şiklikler olduğunu ortaya çıkardı. Bununla da kalmayıp, ALL kanserinin o güne dek bilinmeyen bir alt çeşidi olduğunu da gün ışığına çıkardı. Böylece ilk defa 1960'larda Cindy Farber adlı doktorun, gözlemlerine bağlı olarak ileri sürdüğü tezin moleküler temelleri de belirlenmiş oluyordu. Farber, kan kanseri hastalarının tedaviye farklı cevap verdiklerini gözlemlemiş, bu nedenle mikroskop altında birbirinden ayırt edilemeyen kan kanserlerinin, aslında farklı türleri olduğu görüşünü ileri sürmüştü. Farber'in ilk gözlemlerinden sonra yaklaşık 40 yıl boyunca bilim insanları değişik yöntemler kullanarak hastalar arasındaki bu farklılığın temellerini bulmaya çalıştı ve sonuçta kan kanserinin AML ve ALL diye iki farklı çeşidi olduğunu kanıtladılar.

Bu bulgular ışığında AML ve ALL için farklı tedavi yöntemleri geliştirildi. Eric Lander'in önderliğinde gerçekleştirilen ve DNA çiplerinin kullanıldığı araştırmada, AML ve ALL'nin RNA düzeyinde gerçekten büyük farklılıklar taşıdığı belgelenmiş oldu. En önemli sonuç ise DNA çiplerinin kullanılması ile çok kısa sürede ve % 100'e yaklaşan bir kesinlikle hastanın AML mi yoksa ALL mi olduğunun belirlenebilmesiydi.

Genom projesi sayesinde mümkün olan bütün bu gelişmelerin son 15 yıl içinde yaşandığını, bu nedenle daha işin başında olduğumuzu düşünürsek, inanılmaz bir potansiyelin gerçeğe dönüşmeye başladığını ve geleceğin tıbbının harikalar yaratacağını şimdiden öngörebiliriz. DNA çiplerinin, diğer adı ile "gen çiplerinin" kan kanseri örneğinde açıkladığımız şekilde diğer hastalıklara da uygulanması ile, hastalıkların genetik sebeplerinin öğrenileceği ve tıpta kesin teşhis ve tedavinin yaşanacağı bir devreye girmemiz, üstelik belki de önümüzdeki 5 -10 yıl içinde mümkün olacak.

V. Bölüm

# Gen Avı: Hastalık Genlerinin Keşfi

Kahverengiyle karışık sarı yaprakların, çimenlerin yeşilini örtmeye başladığı bir sonbahar günüydü. Rüzgâr yaprakları kendine oyuncak seçmiş bir yandan bir yana savuruyor, dallar arasından geçerken hışırtılı bir sesle artık sonbaharın iyice yerleştiğini haber veriyordu. Haftasonu olduğu için etraftaki binaların yalnızlığı ve hareketsizliği terk edilmişlik hissi uyandırıyordu. Etrafa tezat teşkil eden konser binası ise hareketli bir trafik yaşıyordu.

Park yeri bulmakta güçlük çeken ve geç kalanlar arka kapıdan girip yerlerini bulmaya devam ederken, biz o geceki konserimizi vermek üzere sahnedeki yerlerimizi almıştık. İlk parçayı icra etmeye başlamadan önce, bizleri dinlemeye gelen müzikseverleri selamladık. O, en ön sıradaki sandalyelerin birinde oturuyordu. Sahneye çıktığımızda çocuk gibi sevindiğini fark etmiştim. Heyecanından sandalyesinin kenarında oturuyor, bir

çocuk gibi sevinçle ellerini birbirine vuruyor, bulaşıcı gülümsemesi ile mutluluğunu etrafa saçıyordu. Onu fark etmemek imkânsızdı. Annesinin, yanlarında oturan izleyicileri rahatsız etmeme gayreti içinde onu teskin etmeye çalışması gözümden kaçmamıştı. Konser boyunca sözlerini bilmediği halde şarkılarımıza eşlik ediyor, geçmişe, anılarına seyahat eder gibi bazen bir sağa bir sola sallanıyordu. Müziğin zevkine son yudumuna kadar varmaya çalışıyor gibiydi. Son şarkı ardından seyircileri selamlamış ve programımızı bitirmiştik. Annesinin el işaretinden, yanıma gelmek istediklerini ve onun bana bir şeyler söylemek istediğini anlamıştım.

Annesi o gece harika vakit geçirdiklerini söylerken, onun gülümseyen gözleri bana bakıyordu. Yaşı 20'nin üzerindeydi ama yüzünde küçük bir çocuğun saflığı ve temizliği vardı. Boynuma sarıldı ve o gece geçirdiği güzel zamanın ve duygularının ifadesi olarak yanağıma bir öpücük kondurdu. Gülümsemesi durmuyordu.

Meltem, 1983 yılının bir yaz günü Ayhan Bey'in ve Emine Hanım'ın ikinci kızları olarak dünyaya gelmişti. Hamilelik problemsiz geçmişti, doğum da öyle. Ancak bebek doğar doğmaz, Emine Hanım doktorun tavrından bir anormallik olduğunu sezmişti. Doktor, kocasını bir kenara çekerek ona bir şeyler anlattı. Geri geldiklerinde, doktor Emine Hanım'a çocuklarında Down Sendromu olma ihtimalinin olduğunu, bu nedenle bebeğin kromozomlarının yapısına bakılacağını söyledi. Sağlıklı bir çocukları olacağı, onun koşup oynayarak büyüyeceği hayallerini kuran Emine Hanım, Ayhan Bey ve doğum için orada olan annesi, böyle bir haber üzerine önce donakaldılar.

Emine Hanim garip duygular içindeydi. Sanki çocuğu olmasını beklerken onu kaybetmişti. Amniyosentez yaptırmadığı için suçluluk hissediyordu. Yeni doğan çocuklarının Down sendromlu olması sanki onun hatasıydı; kocasının onu suçlayacağından endişelenmişti. Doktor bu ilk haberin şokunu atlatmalarını bekledikten sonra onlara ikinci kötü haberi verdi. Ama ön-

ce, endişelenmemeleri gerektiğini, çünkü bu tür anormalliklerle çok sık karşılaştıklarını, ayrıca tedavide çok başarılı olduklarını anlattı. Doktor bebeğin kalbinin normal gelişimini tamamlamamış olmasından ve özellikle kalbinde delik olmasından kuşkulanıyordu. Down sendromlu bebeklerin hemen hemen yarısında kalp rahatsızlığı görülür.

Bebeğin kalbinde anormallik olup olmadığından emin olmak için eko-kardiyogramı çekildi. Ne yazık ki, kardiyogram endişelerin yersiz olmadığını gösteriyordu; bebeğin kalbinde delik vardı. Bebeğin sağlığının iyi olmaması, Down sendromlu olmasını bir anda ikinci plana düşürdü. Anne, baba ve yakınlarının bütün düşünceleri, dünyaya gözlerini yeni açan bu yavruya sağlıklı bir yaşam kazandırmak doğrultusunda yoğunlaştı bir anda.

Meltem'in kalbindeki delik bir ameliyatla kapatıldı. Ameliyattan sonraki dört ay boyunca kalbinin normal çalışmasına yardımcı olması için ilaçlar alması gerekti. Bu süre içinde ameliyat yaraları da kapandı. Doktorun dediği gibi, gerçekten de dört ay sonra Meltem'in kalbi ilaç müdahalesi olmadan normal fonksiyonlarını yerine getirmeye başlamıştı. Doğumu takip eden günlerde Meltem bir seri teste daha tabi tutuldu. Gözlerinde bir anormallik olup olmadığına, tiroit bezinin normal çalışıp çalışmadığına, bağırsaklarında herhangi bir tıkanıklığın olup olmadığına bakıldı. İşitme testleri de uygulandı, çünkü bu çocuklarda ortaya çıkan bir sorun da işitme bozukluklarıdır. Ayrıca, Meltem'in kasları normal bebeklere göre daha zayıf olduğu için emzirilirken ya da taşınırken normalden çok daha dikkatli olunması gerekiyordu.

Bebekken geçirdiği kalp rahatsızlığı, Meltem'in geri kalan yaşamında kısıtlayıcı olmamıştı. O da diğer çocuklar gibi koşup oynamış, hatta diğer çocuklara göre hayattan sanki daha fazla zevk almıştı. Ancak yaşıtlarına göre gelişimi daha yavaştı ve özellikle zihinsel faaliyetleri normalin çok gerisinde kalıyordu. Meltem'in potansiyelinin ortaya çıkması için uzun yıllar değişik tedaviler görmesi gerekecekti.

## Fazladan Bir Kromozomun Marifetleri

Konserden sonra birkaç ay geçmiş ve bir akşam yemeğinde tesadüfen bir araya gelmiştik. Meltem gülümsemeye ve etrafına mutluluk saçmaya devam ediyordu. Yemek yerken aynı soruyu bıkmadan defalarca soruyor, her defasında aynı cevabı almasına rağmen ilk defa duyuyormuş gibi sevinerek kahkaha atıyordu. Arada bir annesine veya babasına, bizim deyimimizle kanı kaynıyor, ellerini onlara doğru uzatarak "öpeyim, öpeyim" diyerek o taşan sevgisini dışa yansıtıyordu.

Meltem, anne ve babasını andırmasının yanı sıra kendisi ile kan bağı olmayan, hatta başka ülke ve ırklardan pek çok çocukla da kardeş denecek düzeyde benzerlik sergiliyordu. Çünkü Meltem'de ve bu sendromu taşıyan çocuklarda saklı olan bir genetik sır vardı: Normal çocuklarda 46 olan kromozomların sayısının Meltem'de ve ona benzeyen, bazen "Mongol kafalı" olarak da adlandırılan bu çocuklarda 47 olması. Bir diğer deyişle bu çocuklar fazladan bir kromozom taşıyordu.

Tıp dünyasında "Down Sendromu" olarak tanımladığımız bu genetik bozukluk ilk defa 1867 yılında John Langdon Down adındaki bir doktor tarafından tanımlanmış. Doktor Down, pek çok hasta üzerindeki gözlem ve incelemeleri sonunda bu genetik bozukluğun belirtilerini söyle tanımlamış: Yassı ve geniş bir yüz, yuvarlağımsı ve dışa doğru genişlemiş yanaklar, gözlerin arasında normalden fazla mesafe, kırışık alın, kalın ve geniş dudaklar, uzun, kalın ve pürüzlü dil. Down sendromlu çocukların kulak şekillerinde de anormallikler gözlenir. Gözleri yukarı doğru çekiktir ve burunları küçüktür. Burun kemiği gözler arasında neredeyse yüz seviyesindedir. Ağızları normalden küçük olmasına rağmen, dilleri ağıza oranla daha büyüktür. El ayasına bakıldığında, eli enine ve boydan boya geçen derin bir çizgi görülür. Birinci ve ikinci ayak parmakları arası normalden daha geniştir. Kişisel farklılıklar olmakla birlikte Down sendromlu çocuklarda hafif (IQ 50-70) ve orta derecede (IQ 35-50) zekâ geriliği görülür. Bu çocukların yaşam süreleri de ortalamanın çok altındadır. Down sendromlu çocuklar arasında her iki binden sadece

biri 20 yaşına kadar hayatta kalabilmektedir. Kırk yaşına ulaşabilenlerin oranı ise iki yüzde bire düşmektedir.

Daha sonra yapılan detaylı genetik analizler, bu kişilerde 21 numaralı kromozomdan iki yerine üç tane bulunduğunu ortaya çıkardı. "Ölümsüz Sarmal" bölümündeki açıklamalardan hatırlayacağınız üzere, her birimiz 46 adet kromozom taşırız ve bunlardan 23'ü annemizden, 23'ü de babamızdan gelir. Peki, Meltem'deki bu fazladan kromozom nereden gelmişti? Bunu anlamak için insan hayatının başlangıcına, embriyoyu oluşturan yumurtanın ve spermin oluşumuna gidelim.

Bütün memeli hayvanlarda olduğu gibi, insanlar da anneden gelen yumurtanın ve babadan gelen spermin birleşmesi ile oluşur. Bizi oluşturan genetik malzemenin yarısı annemizden, yarısı da babamızdan gelir. Bunun sonucu olarak bazı özelliklerimiz açısından babamızla benzerlik gösterirken bazı özelliklerimiz daha çok annemizi anımsatır. Kusursuz bir çocuğun dünyaya gelmesi için, öncelikle gelecek nesilleri oluşturacak sperm ve yumurta hücrelerinin taşıdığı genetik malzemenin kusursuz olması, ayrıca yumurtanın ve spermin oluşumu sırasında devreye giren bütün mekanizmaların kusursuz işlemiş olması gerekmektedir. Down sendromu eşey hücrelerinin oluşumu sırasında işlerin ters gitmesi sonucu ortaya çıkar. Bu hücrelerin 23 adet kromozom taşıması gerekirken, bilinmeyen bir nedenle kromozomların eşit biçimde ayrışımı aksar ve bu hücrelerden bazılarında 23 yerine 24 kromozom kalır. Bilimsel çalışmalar, kadının çocuk sahibi olma yaşı ile Down sendromlu çocuk doğurma ihtimalinin doğru orantılı olduğunu gösteriyor. Bu çalışmaların sonucuna göre Down sendromlu çocuk sahibi olma ihtimali 30 yaşın altında çocuk sahibi olan kadınlarda % 5'in altında iken, 30'lu yaşlarda hızlı bir artış göstermekte ve 37-38 yaşlarında % 15'lere, 39-40 yaşlarında ise % 35'lere kadar sıçramaktadır

Down sendromlu hastaların bir kısmında 21 numaralı kromozomun tamamı değil, sadece bir kısmı başka bir kromozoma eklenmiş olabilir. Böyle durumlarda 21 numaralı kromozomdan kopan parçanın genellikle 14 numaralı kromozomun ucuna eklen-

diği tespit edilmiştir. Bu durum genellikle her 100 Down sendromludan 4'ünde görülmektedir. Bazen da "mozaik" adını verdiğimiz bir durum söz konusu olur ki, bu hastaların vücutlarındaki hücrelerin bir kısmı normal sayıda kromozom taşırken, bir kısmında fazladan bir kromozom bulunur. Kromozomların yeni hücreler arasında eşit olmayan dağılımı, sperm ve yumurta hücrelerinin oluşumu sırasında değil, çok daha sonra, sperm ve yumurta hücresinin birleşmesinden yani döllenmeden hemen sonra gerçekleşir. Son zamanlarda elde edilen bilimsel veriler, mozaiklerin aslında hayata fazladan bir kromozom ile yani Down sendromunun en yaygın formu olarak başladıklarını, fakat daha sonra bazı hücrelerin bu fazladan kromozomu bir şekilde kaybettiğini gösteriyor.

Maalesef Down sendromunun tedavisi yoktur. Ancak bu hastalarda sıkça görülen kalp rahatsızlığı, işitme bozukluğu ve gelişimde gerilik gibi sorunlar bir dereceye kadar tedavi edilebilmektedir.

Doğacak çocuğun Down sendromlu olup olmadığı, doğumdan önce yapılacak bir testle tespit edilebilmektedir. Amniyosentez adı verilen bu testte, hamilelik sırasında rahimden alınan sıvıda (amniyon sıvısı) doğacak çocuğun kromozom yapısına bakılır. Amniyon sıvısında, bebeğin vücudundan kopmuş ve yüzmekte olan hücreler bulunur. Amniyosentez sırasında kromozom yapıları bakımından incelenen hücreler de bunlardır. Kromozomların yapısında bir anormallik varsa (Down sendromu, kromozom yapısına bağlı rahatsızlıklarından sadece biridir) hamileliğe devam edilip edilmeyeceği anne ve baba adayının kararına bırakılır.

Amniyosentez ile özellikle kromozomların sayısında veya yapısında var olan anormallikler belirlenir. Ancak genetik hastalıkların çoğu kromozomların değil, genlerin yapılarında meydana gelmiş olan ve "mutasyon" adını verdiğimiz bozuklukların eseridir. Sayıları binlerce olan ve değişik hastalıklara neden olan mutasyonların belirlenmesi çok daha zor ve zaman alıcıdır. 1980'li ve 1990'lı yıllar "gen avcılarının" yani hastalıklara neden

olan DNA mutasyonlarını belirlemeye çalışan bilim insanlarının yılları oldu. Şimdi de hastalıklara neden olan mutasyonların ve onları taşıyan genlerin nasıl belirlendiğini görelim.

## Gen Avcısı Jeff Murray

Yeni laboratuvarlarımız, yaptığı çalışmalarla bilim dünyasında uluslararası isim yapmış olan Jeff Murray'nin laboratuvarları ile aynı koridorda ve karşı karşıyaydı. Jeff, o yaz Harvard Üniversitesi'nden gelen bölüm başkanlığı teklifini son anda geri çevirerek Iowa'da kalmaya karar vermişti. Bu kararı, ortak bilimsel çalışma yaptığı pek çok bilim insanını mutlu ettiği gibi, araştırması için başta Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü olmak üzere değişik araştırma fonlarından elde ettiği milyonlarca doların başka bir üniversiteye gitmeyecek olması nedeniyle idarecileri de sevindirmişti. Jeff'in kalmasının beni mutlu kılan tarafı ise mesai arkadaşımın, dünya çapında tanınan bir bilim insanı olmasına rağmen kendisi gibi meşhur olan pek çok bilim insanında görmediğim alçakgönüllülüğe sahip olmasıydı. Ondan yardım isteyenlere kapısı her zaman açıktı. Müziğime olan beğenisi nedeniyle Jeff ile aramızda yakınlık da doğmuştu. "Lazy Boy and the Recliners" adını verdiğimiz ve tıp fakültesinden arkadaşlarla kurduğumuz müzik grubunun konserlerine gelir, konser sonrasında da her defasında, bana konserin bir kısmında söylediğim birkaç Türkçe parça için "konserin en beğendiğim kısmıydı" derdi.

Jeff'i diğer bilim insanlarından ayıran bir başka özelliği ise onu kimsenin takım elbise ve kravat ile görmemiş olmasıydı. O kadar ki, yılın bilim insanı seçilmesi nedeni ile yüzlerce kişinin karşısında yaptığı konuşmayı dahi, normal günlük kıyafeti olan kot pantolon ve soluk renkli bir tişörtle yapmıştı.



Dr. Jeff Murray

Jeff, 1990'larda Iowa Üniversitesi'nin insan gen haritası projesine imzasını atmasını sağlayan isimdi. Araştırma ekibi Jeff'in liderliğinde altı bilim insanı ve onların yönettiği araştırma gruplarından oluşuyordu. Jeff ve grubu 1994 yılında, insan genom haritasının genel hatlarını gösteren ilk çalışmayı tamamlayıp yayımladılar. Bu ilk harita dünyanın her yerindeki bilim insanlarınca günümüzde dahi kullanılmaktadır. Her bir kromozoma ait ana hatların çizildiği bu harita sayesinde, hastalık yapan genlerin, kromozomlardan hangisi üzerinde olduğunu bulmak çok daha kolaylaştı.

Jeff'in bilime ve özellikle genetiğe karşı ilgisi daha lise çağlarında başlamıştı. Biyoloji öğretmeni Mr. Pine'ın, genetik konusunda o günlerde elde edilen bulguları öğrencileri ile büyük bir heyecanla paylaşması, Jeff'in genetiğe büyük ilgi duymasında önemli bir faktör olmuştu. Mr. Pine derslerden birinde, insanların, daha önce inanıldığının aksine 48 değil 46 kromozom taşıdıklarının belirlendiğini ve kromozomların yapısına bakarak, örneğin bir çocukta Down sendromunun olup olmadığının belirlenebileceğini müjdelemişti. Genetik biliminde elde edilen bu ilerlemeler Jeff'in gözünde olağanüstü şeylerdi ve o da bu çalışmaların bir parçası olmayı o günlerden kafasına koymuştu.

Lisede genetiğe karşı başlayan bu ilgi üniversite yıllarında da devam etti. Jeff, üniversite öğrencisi iken genetik araştırmaların yapıldığı bir laboratuvarda çalışmaya başladı. Katıldığı grup, 1968 yılı Fizyoloji ya da Tıp dalında Nobel Ödülü'nü paylaşan Har Gobind Khorana'nın grubuydu. Hatırlayacağınız gibi Khorana mRNA'daki bilginin proteine dönüştürülmesinin sırrını, yani üçlü kodu çözen iki bilim insanından biriydi. Khorana'nın araştırma ekibi, organik kimya yöntemleriyle nükleotidleri birbirine bağladıkları bir RNA molekülü sentezleme yöntemi geliştirmişti. Jeff o laboratuvarda çalışmaya başladığında 75 bazdan oluşan, tarihin ilk yapay geninin yapımı bitirilmek üzereydi. Jeff böylesine tarihi anların yaşandığı bir araştırma ekibine katılmaktan son derece memnundu. Kısa bir süre sonra o da ilklerden birine imzasını atacaktı. Nükleotidlerden birini radyoaktivite ile işa-

retleyip diğerlerine bağladıktan sonra, işaretlediği nükleotidi taşıyan kısa DNA parçasını röntgen filmi üzerinde görüntüledi. Bu yöntem daha sonra, moleküler biyolojinin kutsal kitabı olarak kabul edilen ve günümüzde her moleküler biyoloji laboratuvarında kullanılan yöntemler kitabının sayfaları arasına katılacaktı.

Jeff üniversiteyi bitirdikten sonra yüksek lisans yapmaya başladı. Fakat aradan bir yıl geçmeden karar değiştirip tıp fakültesine kayıt oldu. Tıp fakültesinde iken kliniklerde geçirdiği süre içinde doğum arazları ilgisini çekmişti. Daha sonra ihtisasını yaparken de benzer vakalara bakmıştı. Jeff, bilime gerçekten bir katkı yapmak istiyorsa, sadece klinik çalışmaları ile yetinmeyip temel araştırmalar da yapması gerektiğinin bilincindeydi; çünkü hastalıkların asıl nedenlerini öğrenmenin yolu temel araştırma laboratuvarlarından geçiyordu. İhtisasını yaparken klinikte gördüğü sekiz aylık bir bebek, Jeff'in kariyerini adayacağı araştırma çalışmalarının yönünü belirleyecekti.

## Gülücük Operasyonu

Annesi tek çocuğuna iyi bir gelecek sağlamak için her şeyi yapmaya hazırdı. Onu ne kadar sevdiği ve ona bağlılığı her halinden belliydi. Bebek sekiz aylık bir kız çocuğuydu. Son derece neşeli ve mutluydu. Çevresindeki büyüklerle oynamaktan büyük bir zevk alıyordu. Ama annesini derinden üzen bir kusurla doğmuştu. Dudak ve damağı normal gelişmemişti. Jeff, bir an için başka hiçbir kusuru olmayan bu kadar sevimli bir çocuğun, ileride neler yaşayacağını düşündü. Sadece dudağının ve damağının gelişmemiş olmasından dolayı ona sanki anormal bir insanmış gibi davranılacaktı, okulda diğer çocuklar büyük ihtimalle onunla alay edecekti. Belki hep eziklik duyacak ve toplum içine çıkmaktan utanacaktı. Bu kusurun nedeni ne kendisi ne de onu canından çok seven annesiydi, ama bütün hayatı bu durumdan etkilenecekti. Jeff'in o anda tek düşünebildiği, bu kusurun nedeninin bir şekilde bulunması ve tedavi edilmesi gerektiğiydi.

Jeff, 1985 yılından itibaren klinikte gördüğü dudak-damak yarığı hastalarının her birinden kan örnekleri almaya ve DNA'larını



Dudak-damak yarıklı hasta

yalıtarak depolamaya başladı. Planı, hastaların DNA'larını inceleyerek dudak-damak yarığına neden olan mutasyonu belirlemekti. Jeff için kilometretaşı olan olaylardan ikincisi iki yıl sonra, 1987'de gerçekleşti. Beklemediği bir telefon aldı o gün. Telefonun diğer ucunda, birkaç yıl önce bir iş görüşmesi sırasında tanıştığı, Vanderbilt Üniversitesi genetik profesörlerinden John Phillips vardı. Phillips, Doğu Tennessee Üniversitesi'nden genetikçi arkadaşı Jack Rary ve onun faaliyetlerinden bahsediyordu. Rary bir grup arkadaşı ile "gülücük operasyonu" adında gönüllü bir harekete katılıyordu.

"Gülücük Operasyonu" 1980'lerin sonlarına doğru Bill ve Kathy Magee adında iki doktorun önderliğinde başlayan ve gönüllü doktorların gayretleri ile gerçekleşen bir faaliyetti. Bir grup doktor tıbbın çok geri olduğu, imkânsızlıklar içindeki Filipinler'e gidiyor, kısa sürede yüzlerce çocuğu tıbbi kontrolden geçiriyor ve kontrollerde uygun olanları belirleyerek dudak-damak yarıklarını ameliyatla tedavi ediyordu. İşte bu operasyonlar sırasında dudak-damak yarığının Filipinler'de anormal derecede yüksek oranda görüldüğünü fark etmişlerdi. Phillips, iş görüşmesi sırasında ve sonrasında Jeff'in konuya olan ilgisini unutmamış ve bir genetikçi olarak Filipinler'deki bu durumun Jeff için paha biçilmez bir kaynak olacağını tahmin etmişti.

## Filipinler'e seyahat

Jeff, Filipinler'e ilk seyahatini 1988 yılında, Phillips ile yaptığı telefon konuşmasından birkaç ay sonra gerçekleştirdi. Uçak, Filipinler'in en büyük, ekonomik yönden de en gelişmiş adası olan Luzon'a doğru inişe geçmişti. Aşağıda 7000'den fazla adadan oluşan adalar ülkesi Filipinler göz alabildiğine uzanıyordu. Jeff'in havaalanında geçirdiği ilk dakikalar, bu ülkede geçireceği iki haftanın o ana kadar yaşadıklarından çok farklı olacağının adeta habercisiydi.

Havaalanından kalacağı otele gitmek üzere bir taksiye bindi. Kalacağı otel, Luzon Adası'nın güneydoğu ucunda yer alan ve bölgenin kalbi olarak bilinen Naga şehrindeydi. Havaalanından otele giden yolda, taksinin arka koltuğundan dışarıyı seyrederken dikkatini ilk çeken, Filipinler'in zengin ve fakir halkı arasındaki uçurumdu. Taksi önce kaldırımları evsizlerle dolu caddelerden, birkaç tahta parçası, karton kutular ve eski eşya artıklarından yapılmış kulübelerde yaşayan insanlarla dolu gecekondu mahallelerinden geçti. Bir süre sonra ise, batının zengin ülkelerinde görülen şatoya benzer evlerle dolu banliyölerden geçiyorlardı. Otel, şehrin gelişmiş bölgesindeydi.

Jeff, o geceyi orada geçirdi. Ertesi gün bir minibüsle asıl hedefi olan kasabaya doğru yola çıktı. Yolculuğun her dakikası onu Filipinler'in daha da geri kalmış bölgelerine taşıyordu. Yollarda yaşayan insanlar, ortalıkta başıboş dolaşan çocuklar, yıkık dökük evler yoksulluk ve geri kalmışlığı adeta haykırıyordu. Hastaneye ulaştıklarında Filipinli meslektaşlarının da bu yoksulluktan etkilendiğini ve çok ağır şartlar altında çalıştığını görecekti Jeff. Eski bir bina, yıkık dökük duvarlar, alet ve cihazlardan yoksun muayenehane ve ameliyathaneler iç karartıcıydı. Hastanede yeteri miktarda antibiyotiğin olmadığını ve hatta doktorların, hastaların ilaç paralarını kendi ceplerinden karşıladıklarını öğrendiğinde hayretler içinde kaldı. Filipinli meslektaşlarının o yoklukta ne kadar yaratıcı olduklarını görünce onlara karşı içinde bir anda çok büyük bir takdir duygusu oluştu.

Hastanenin koridorlarında dolaşırken, bir odanın kapısında "tetanos" yazdığını gördü. İçeride tedavi gören altı tane bebek vardı. Gördüklerine inanamadı. Çünkü ABD'de tetanostan ölüm tarihe karışmıştı. Filipinli meslektaşına neden hâlâ tetanosun görüldüğünü sorunca bir kere daha hayretler içinde kaldı. Filipinler'in bu geri kalmış yörelerinde doğumlar eğitimsiz ebelerce evlerde gerçekleştiriliyordu. Ebeler doğumdan sonra göbek bağını bambu ağaçlarından yapılmış, steril olmayan yani mikroplu makaslarla kesiyordu. Bu da yetmiyormuş gibi kesiğe, kapanması için ot ve topraktan oluşan çamurumsu bir karışım basıyorlardı. Bu nedenle çok sayıda bebek, doğumdan sonra tetanosa yakalanıyordu. Tetanos modern dünyada tarihe karışmıştı, ama Filipinler'de can almaya devam ediyordu.

Hastanede kapısında "çiçek", "kızamık", "kabakulak" yazan odalar da görecekti. Bu enfeksiyonlar da modern dünyanın tamamen ortadan kaldırdığı hastalıklardandı.

Jeff o gün gönüllü olarak gelmiş diğer doktorlarla da tanıştı. ABD'nin değişik eyaletlerinden gelen yaklaşık 40 civarında doktor vardı. Grupta cerrahlar, anestezi uzmanları, çocuk doktorları, diş doktorları, hemşireler, konuşma bozukluğu uzmanları, tıbbi kayıt görevlileri yer alıyordu. Anestezi cihazından iğneye kadar gerekli olan her şeyi ABD'den getirmişlerdi. Yıllar sonra o günleri anarken "Oksijenin dışında her şeyi" ABD'den götürdüklerini hatırlayarak gülümsüyordu Jeff. Gülücük operasyonunun arkasında, gönüllü doktorların yanı sıra maddi yardımda bulunan ve isimleri bilinmeyen yüzlerce hayırsever vardı. Onların bağışları sayesinde gerekli olan her şey ABD'den getirilmişti.

Birkaç yıldır gerçekleştirilen gülücük operasyonları, yöre halkının dört gözle beklediği bir olaydı. Çünkü gülücük operasyonu, ekonomik yokluk içindeki bu insanlar için bir mucizenin gerçekleşmesi demekti; yoksul anne babaların çocuklarındaki kusurların düzeltilmesini sağlayacak inanılmaz bir fırsattı. Gönüllü doktorların geleceği, bir ay öncesinden yöre halkına duyurulmuştu.



Jeff, Filipinler'de dudak-damak yarıklı çocuklarla

İkinci gün hastaneye ulaştıklarında Jeff unutamayacağı bir manzara ile karşılaştı. Yüzlerce çocuk ve ebeveynleri, hastanenin önündeki büyük yeşil alanı doldurmuştu. Bu insanlar çevre köylerden ve kasabalardan gelmişti. Programın ilk üç gününde çocuklar muayeneden geçirilecek ve hangilerinin ameliyat için uygun olduğu belirlenecekti. Takip eden bir hafta içinde ise ameliyatlar yapılacaktı.

Jeff ilk gün aralıksız 12 saat çalıştı. Ortalama olarak bir hastaya iki veya üç dakika ayırabiliyordu, çünkü yüzlerce çocuk sırada bekliyordu. Aralarında hayatları boyunca bu kusuru düzeltmek için ne paraları ne de fırsatları olmuş, daha yaşlı, hatta kırklarında, ellilerinde olan hastalar bile vardı. İlk gün öğleye kadar gördüğü dudak-damak yarığı hastalarının sayısı, Iowa'da çalıştığı birkaç yılda gördüğünden daha fazlaydı.

İlk günün sonunda Jeff hem fiziksel hem de zihinsel olarak bitkin düşmüştü. Zihinsel yorgunluğunun asıl nedeni, ameliyat için kendi çocuklarının seçilmesini bekleyen anne ve babaların haliydi. Her anne baba gibi onlar da çocuklarına iyi bir gelecek sağlamak için ellerinden geleni yapmaya hazırdı. Ama oradaki olanaklarla ameliyat edebileceklerinden üç kat daha fazla hasta

sırada bekliyordu. Anne ve babaları geri çevirmek ve hayallerinin yıkıldığını görmek insanın içini burkuyordu.

Hastalardan ve ailelerinden kan örnekleri toplandı. Yaşam şartları, beslenme alışkanlıkları ve ortamları hakkında da bilgi alınıp kaydedildi. Özellikle birden fazla dudak-damak yarıklı çocuğu olan aileler hakkında detaylı bilgi alındı. İki haftalık sürede yapabilecekleri sınırlıydı. Daha fazla veri elde edilmesi, laboratuvar çalışmaları için daha fazla kan örneği toplanması sonuca ulaşmayı hızlandıracaktı.

Jeff ABD'ye döndükten sonra çalışmanın Filipinler'de devam etmesi için dört hemşireden oluşan bir ekip kurdu. Bu hemşireler Filipinler'in kırsal kesimlerinde yaşayan, dudak-damak yarıklı çocukları olan aileleri bulup onlardan kan örnekleri topladı. Bozulmayı önleyici kimyasal maddeler eklendikten sonra, toplanan bu kan örnekleri ABD'ye getirilip analize tabi tutuldu. Gülücük operasyonunda başlangıçta her şeyi ABD'den giden elemanlar yaparken, zaman içinde gerek ABD'de gerekse Filipinler'de eğitilen Filipinli elemanlar işin bir kısmını devralmaya başladı. Bu yöntem çok başarılı oldu. Günümüzde, yılda bir kere gerçekleştirilen gülücük operasyonuna ek olarak, yaklaşık iki ayda bir 20 kadar Filipinli doktor bir araya gelerek 50 civarında çocuğu ameliyat ediyor.

Hemşirelerden oluşan ekip, kan örnekleri toplamanın yanı sıra, hem yeni hastaları belirleyerek hem de annelere dudak-damak yarıklı çocukların beslenmesi konusunda eğitim vererek projenin başarıya ulaşmasında çok önemli bir rol oynadı. Filipinler'de başarısı kanıtlandıktan sonra aynı program, 1990'ların ortalarından itibaren Güney Amerika ülkelerinde de uygulanmaya başlandı. Hem Filipinler'den hem de Güney Amerika ülkelerinden gelen elemanlar Jeff'in laboratuvarlarında gerekli bilgi ve becerileri kazandıktan sonra kendi ülkelerine dönerek çalışmaları orada devam ettirdiler.

Jeff ve grubu ilk olarak dudak-damak yarığına neden olabilecek aday genleri belirlediler. Aday genleri belirlemede kıstas, bu genlerin erken gelişim döneminde embriyonun dudak ve da-



Hasta ve sağlıklı kişilerden elde edilen DNA'ların dizilimlerinin karşılaştırılması genetik hastalıklara neden olan yüzlerce genin belirlenmesini sağladı.

mağı oluşturacak bölgesinde çalışıyor olmaları, ayrıca laboratuvar hayvanlarında mutasyona uğratılmaları durumunda dudak-damak anormalliklerine sebep olmalarıydı.

Kan örneklerinde genetik tarama yapabilmek için öncelikle aday genler hakkında detaylı bilgi sahibi olmaları gerekiyordu. Birkaç teknisyen, lisansüstü öğrencisi ve doktora sonrası öğrencisinin bir yılı aşkın çalışmaları sonucu, aday genler hakkında gerekli bilgiler elde edildi. Nihayet sıra, o güne kadar toplanmış olan kan örneklerine gelmişti. Binlerce kişiden alınmış kan örneklerinden yalıtılan DNA'da incelemeler yapmaya başladılar. Hedef dudak-damak yarığı olan çocukların aday olarak seçilen genlerinde herhangi bir mutasyonun olup olmadığını belirlemekti. Günler ayları, aylar yılları takip etti. Dudak-damak yarığına neden olan ilk genlerin belirlenmesi için yaklaşık 10 bin çocuğun DNA'sının analiz edilmesi gerekti. Çalışmanın tamamlanması 15 yıl sürdü.

Proje başlangıçta çok yavaş ilerledi. Bunun nedeni biraz da teknolojinin ve genler hakkındaki bilginin o günlerde çok sınırlı olmasıydı. Ama aradan geçen yıllarda, hem genler ve fonksiyonları hakkındaki bilginin artması hem de DNA dizilimi ve

mutasyon belirleme tekniklerinde çok önemli ilerlemeler kaydedilmesi, projenin giderek artan bir hızla ilerlemesini sağladı. Sadece tek bir aday geni değil, birkaç geni birlikte incelemek mümkün olmuştu. Aday genler arasından dudak-damak yarığı ile bağlantısı olduğu belirlenen ilk gen "MSX–1" oldu. MSX-1 erken gelişim sırasında anahtar rol oynayan ve bir grup genin çalışmasını kontrol eden genlerden biriydi. Farelerde MSX-1 geninin mutasyona uğraması dudak-damak yarığını ortaya çıkarınca, Jeff ve grubunun bulguları da ispatlanmış oldu. Bu keşfin ardından çeşitli ülkelerden, birbirinden bağımsız çok sayıda çalışma da MSX-1 geni ile dudak-damak yarığı arasındaki ilişkiyi güçlendirdi.

MSX-1 gibi, yüzü oluşturacak dokularda aktif olan bir başka aday gen de "TGF beta 3" idi. TGF beta 3'ün farede mutasyona uğratılması da dudak-damak yarığına neden oluyordu.

Jeff ve grubunun bulguları, sadece tek bir gende değil, farklı birkaç gende meydana gelen mutasyonların da dudak-damak yarığına neden olduğunu gösteriyordu. Dudak-damak yarığına neden olan başka genler de olmalıydı.

Yeni mutasyonların bulunmasında "aday gen" yönteminin yanı sıra "Yaşam Kitabının Okunması" bölümünde anlattığımız metodu da kullandılar.

Özetle, sahip olduğumuz bütün genetik bilgiyi 23 ciltlik bir ansiklopedi seti olarak kabul edersek, dudak-damak yarığıyla veya erken doğumla ilgili olan kelimenin (yani genin) yerini, hangi ciltte olduğunu, yeri bilinen kelimelerden hangisine yakın olduğunu araştırarak bulmaya çalıştılar. Örneğin, eğer dudak-damak yarığı olan çocukların hepsi aynı kan grubundan ise, dudak-damak yarığı geni ile kan grubu geninin aynı ciltte (kromozomda) yer alma olasılığı çok yüksektir. Kan grubunun hangi ciltte ve sayfada olduğunu bildiğimiz için, normal çocuklarla dudak-damak yarığı olan çocukların kan grubunun bulunduğu sayfaları karşılaştırarak dudak-damak yarıklı çocukların DNA'larındaki yanlış yazılımı (yani gendeki mutasyonu) ortaya çıkarabiliriz.

Jeff ve arkadaşları bu örnekteki kan grubuna karşılık gelen ve "işaret" adı verilen DNA dizilimlerini kullanarak dudak-damak yarığına neden olan genleri, daha doğrusu o genlerdeki mutasyonları bulmaya çalıştılar. Bunu yaparken topladıkları 10 bin DNA'da daha önce yerleri bilinen DNA parçalarından (SNP'lere benzer şekilde) hangilerinin, dudak-damak yarığı hastaları arasında ortak olduğunu bulmaya çalıştılar. Teorik olarak sayısı binlerce olan bu işaretlerden en az biri, dudak-damak yarığı geninin yakınında olacak ve onunla birlikte hareket edecektir. Bir diğer deyişle, işaret dizilimi dudak-damak yarığı olan her çocukta bulunacak, normal çocuklarda ise bulunmayacaktır. Hasta ve sağlıklı çocukların DNA'larmda, sayıları yüzlerce olan bu "işaret" dizilimlerine bakıldı ve dudak-damak yarığı geni ile birlikte hareket eden, yani onun yakınında olanlar belirlendi. Daha sonra DNA'nın o bölümünün dizilimi ortaya çıkarılarak dudak-damak yarığına neden olan gen ve o gendeki mutasyon belirlendi.

Bu yöntemi uyguladıklarında "IRF-6" (interferon düzenleyici faktör 6) adı verilen ve birçok genin çalışmasını kontrol eden bir diğer gendeki mutasyonun, dudak yarığına neden olduğunu keşfettiler. 2002 yılında yayımladıkları bir makale ile "Van der Woude sendromu" (VWS) olarak da bilinen bu hastalığın baskın bir kalıtım yolu izlediğini bilim dünyasına duyurdular. Jeff ile birlikte projede çalışan yakın arkadaşım ve meslektaşım Brian Schutte, sendromun nedeninin keşfedildiği bu çalışmadaki kilit isimdi.

## IRF-6 Geninin Keşfi

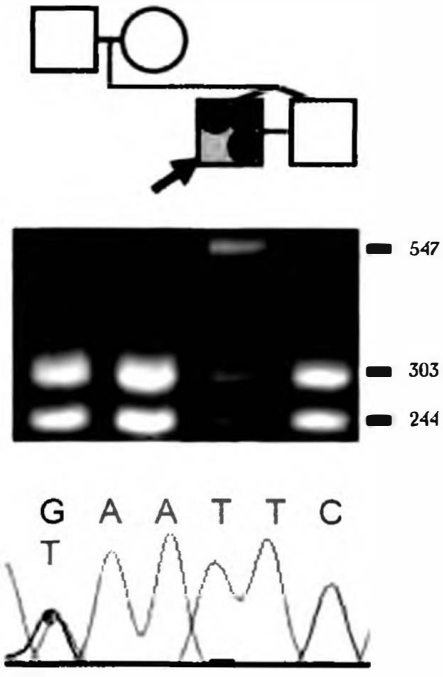
Brian ile IRF-6'daki mutasyonu nasıl keşfettikleri hakkında konuşuyorduk. Bilim insanları için keşif anları çok ender ve o ölçüde de paha biçilmezdir; hayatları boyunca bu anları unutamazlar. Aradan altı yıl geçmiş olasına rağmen, Brian'ın yüzünde o keşif gününün heyecanını görüyor gibiydim. O anı söyle anlattı: "17 Ocak 2002 günü öğleden sonra saat 3:30'da bir telefon aldım. Telefonun diğer ucunda doktora sonrası çalışmasını yapan Shinji vardı ve Jeff'in laboratuvarında buluşmak is-

tediğini söyledi". Shinji o tarihten altı ay önce Van der Woude sendromu projesinde çalışmak üzere işe alınmıştı. Brian ile Shinji hemen her gün buluşup proje hakkında ne yapacaklarını konuşuyorlardı. Ama bu görüşmeler hep Brian'ın ofisinde gerçekleşiyordu. Shinji'nin laboratuvarda buluşmak istemesi garipti ve Brian'ın kalp atışlarının hızlanmasına neden olmuştu. Brian bir çırpıda Jeff'in alt kattaki laboratuvarına indi. Shinji ve Jeff laboratuvarda onu bekliyorlardı. Yüzlerinden ne olduğunu okumaya çalıştı ama ikisi de sır vermiyordu. Shinji, ona yalnızca Brezilyalı ikizlerin DNA'larının dizilimlerini belirlemekte olduğunu hatırlattı.

Aslında Brezilyalı ikizlerin DNA'ları çok değerliydi, çünkü tek yumurta ikizleriydi (tek bir embriyodan geliyorlardı). Bunun anlamı, DNA'larınm yani genlerinin birbirinin tıpatıp aynısı olmasıydı. Fakat ikizlerden birinde VWS olduğu halde diğeri tamamen normaldi. Buna göre sendroma neden olan mutasyon, embriyonun ikiye ayrılmasından sonra VWS geninde meydana gelmiş olmalıydı. Eğer her iki ikizin DNA'sının dizilimini belirlemek mümkün olsaydı, üç milyar bazdan sadece biri farklı olacaktı ki, o da VWS sendromuna neden olan mutasyondu. Brian ve Jeff, o güne kadar elde ettikleri bilgilere dayanarak, mutasyonun IRF-6 geninde olabileceği savını ortaya atmışlardı. Eğer dudak-damak yarığı olan ikizin IRF-6 geninde gerçekten bir mutasyon bulurlar ve kardeşinde bulmazlarsa, varsayımları doğrulanmış olacaktı.

Shinji konuşmasına devam ettikçe yüz ifadesi de değişti. Heyecanla anlatıyordu. Birkaç gün önce VWS sendromlu ikizin DNA'sı ile normal olan kardeşinin DNA'sı arasında bir fark bulmuştu. Sonucun, deneysel bir hatadan kaynaklanmış olma ihtimali nedeni ile bu gözlemini kimseyle paylaşmamıştı. O gün, DNA zincirinin aynı bölgesini, ama diğer zincirin dizilimini belirlemişti. (DNA'nın birbirinin eşleniği olan iki zincirden meydana geldiğini hatırlayın.) Her iki zincirde de aynı noktada değişiklik vardı. Brian sonuçlara bakınca, deneysel bir hata ihtimalinin sıfır olduğunu anlamıştı. Dizilimdeki fark gerçekti.

Brian'ın kalp atışları daha da hızlanmıştı. Shinji ona bir jel fotoğrafı gösterdi. Aradan altı yıl geçmiş olmasına rağmen Brian fotoğrafı Shinji'den alırken ellerinin titrediğini ve jelin fotoğrafını dün gibi hatırlıyordu. Jelde beş sıra vardı. İlk sırada DNA parçalarının büyüklüğünü, yani kaç bazdan meydana gelmiş olduklarını belirlemek için kullanılan işaret DNA'sı vardı. İkinci ve üçüncü sırada ikizlerin anne ve babalarının DNA'ları, üçüncüde VWS'li ikizin ve sonuncuda ise normal ikizin DNA'larıyer alıyordu. Anne, baba ve normal ikizin DNA'ları birbirinin tıpatıp aynıydı ama sendromlu ikizin DNA'sında fazladan bir bant vardı. Bu fazla bandı ortaya çıkaran ise IRF-6 genindeki mutasyondu. DNA dizilimi bu mutasyonun, G bazının T bazına dönüşümü şeklinde olduğunu gösteriyordu. Bu bazın değişimi ise IRF-6 proteininin sentezinin erkenden durmasına ve IRF-6 proteininin normalden çok daha kısa olmasına neden oluyordu. Kısa olduğu için de ortaya çıkan IRF-6'da bir işe yaramıyordu.




IRF-6 genindeki mutasyonun keşfini gösteren DNA analizi. Anne, baba ve normal ikizde 303 ve 244 bazdan oluşan bantlar görülürken VWS'li ikizin DNA'sında 547 bazdan oluşan fazladan bir bant vardı.

Brian sağ elini tebrik etmek için Shinji'ye uzatırken, sol eliyle sevinç gözyaşını siliyordu. Sekiz yıllık arayış nihayet mutlu sona ulaşmıştı.

## Genler Kadar Etkili Alışkanlıklarımız

Jeff ve çalışma grubu, DNA analizlerine ek olarak dudak-damak yarığı olan çocukların çevreleri hakkında da detaylı bilgi topladılar. Çocukların aileleri, doğdukları ortam, annelerinin hamilelik sırasındaki beslenme alışkanlıkları incelenerek kayıtlara geçirildi. Bu incelemeler sonucunda önemli bir gerçek daha gün ışığına çıkacaktı: Hastalığın ortaya çıkmasında çevrenin etkisi de çok önemliydi.

Bildiğiniz gibi Filipinler tropikal iklime sahip bir ülkedir. Tropikal meyve ve sebzelerin bolca yetiştiği bu toprakların yerlileri, beklenenin aksine son derece tekdüze bir beslenme alışkanlığına sahiptir. Ana besin kaynakları pirinç ve kurutulmuş balık etidir. Vitaminler açısından son derece zengin olan tropikal meyve ve sebzeler yerliler tarafından çok az tüketilir.

Jeff, Filipinler'deki bu beklenmedik tekdüze beslenme alışkanlığının farkına varınca, dudak-damak yarığı ile beslenme alışkanlığı arasında bir ilişki olabileceğini düşündü. Nitekim dudak-damak yarığı olan çocukların kan analizleri, B6 vitamini ve folik asit olarak da bilinen B9 vitamini eksikliği çektiklerini ortaya çıkardı. ABD'de ve Avrupa'nın gelişmiş ülkelerinde de beslenmenin dudak-damak yarığının ortaya çıkmasında önemli olduğu bulundu. Özellikle bazı vitaminlerin yetersizliğinin, alkol ve sigara bağımlılığının çok önemli olduğu tespit edildi. Örneğin, hamilelik sırasında annenin iyi beslenmemesi, yeterince A vitamini ve folik asit almaması veya sigara ve alkol kullanması bu rahatsızlığın ortaya çıkma riskini artırıcı etkenlerdi. Normal popülasyonda bu rahatsızlığın görülme oranı 1000 çocukta bir iken, sigara ve alkol kullanan ve ayrıca genetik olarak da risk taşıyan anneden doğan çocuklarda oranın 50'de bire kadar düştüğü yani riskin 20 kat arttığı gözlendi.

Seksenli ve doksanlı yıllar, genlerin birbiri ardına keşfedildiği yıllar oldu. Gazeteler hemen her gün yeni bir genin keşfini haber veriyordu. İlk aşamada basit kalıtım yolunu takip eden, yani tek bir genle kontrol edilen özelliklere ait genler belirlendi. Çok sayıda genin belirlediği hastalık genlerinin tespiti daha zor olduğu için, bunları ortaya çıkarma çalışmaları 2000'li yıllarda da devam etti, hâla da ediyor.

İnsan gen haritasının tamamlanması gen keşfi çalışmalarını da hızlandırdı. Sayıları yaklaşık 25-30 bin civarında olduğu tahmin edilen insan genlerinin pek çoğunun işlevlerini ve mutasyona uğramaları durumunda ortaya çıkacak arazları artık büyük ölçüde biliyoruz.

Bu gelişmeler ışığı altında, kişisel tıp uygulamalarının (kişinin genetik yapısına göre belirlenen özel tedavi) klasik tıp uygulamalarının (kişiye değil, hastalığa göre tedavi) yerini hızla alacağını, yakın bir gelecekte her doğan ferdin genetik yapısının, yani gen haritasının çıkarılacağını ve bu bilginin ona yaşamı süresince bir rehber olacağını rahatlıkla söyleyebiliriz. Bu seviyeye ulaşmamızda şüphesiz Jeff ve onun arkadaşları gibi binlerce gen avcısı kilit rol oynadılar.

VI. Bölüm

# Kanser

Eğer ortaokul ve lise yıllarınızı benim gibi 70'li yıllarda yaşamadıysanız, o günlerde kanser hakkında bilgimizin çok sınırlı olduğunu, kanserin sebeplerini ve nasıl meydana geldiğini henüz bilmediğimizi duymak eminim şaşırtıcı olacaktır. Gerçekten de o günlerdeki bilgimiz, günümüz seviyesine göre neredeyse bir hiç düzeyinde idi. Son 30 yıl içinde kanser hakkında elde ettiğimiz bilginin, insanlığın başlangıcından 70'lere kadar olan sürede elde edilen birikimden çok daha fazla olduğunu rahatlıkla söyleyebilirim. Bunu büyük ölçüde moleküler yaşam bilimlerinde elde edilen gelişmelere borçluyuz. Bugün kanserin neden ve nasıl meydana geldiğini öğrenmenin yanı sıra, değişik kanserlere sebep olan genleri hedef alan özel ilaçlar geliştirecek düzeye ulaştık.

Amerikan Webster sözlüğü kanseri şu şekilde tanımlıyor: "Bulunduğu dokuya işgal yoluyla, vücudun diğer organlarına

ise metastaz yoluyla yayılan, sınırsız büyüme potansiyeline sahip tümör". "Tümör"ün ne demek olduğuna baktığımızda ise "anormal büyüme veya kitle" olarak tanımlandığını görüyoruz. Kanser türleri arasında çok önemli farklılıklar bulunmakla beraber, bütün kanser türlerinde görülen ortak bir özellik, normal hayat akışı içinde geçerli olan hücre sayısındaki dengenin bozulması ve kanserin oluştuğu dokuda fazladan hücrelerin ortaya çıkmasıdır. Bu anormal hücre çoğalması ile oluşan ve halk arasında "ur" olarak da bilinen tümörlerin ağırlığı, 1-2 gram olabileceği gibi birkaç hatta onlarca kilograma ulaşabilir. Kanser istatistikleri, özellikle yetişkinler arasında göğüs, prostat, akciğer ve kolon kanserlerinin en yaygın kanserler olduğunu göstermekte. Bu "dört büyükleri" idrar kesesi, rahim, cilt kanserleri gibi diğer kanserler takip ediyor. Farklı kanser türlerini karşılaştırdığımızda, en yaygın olanlarının organları kaplayan "epitel dokusu" hücrelerinden kaynaklandığını görürüz. Bu hücreler genelde vücudumuzun dış çevre ile irtibatta olduğu kısımları kaplayan hücrelerdir. Diğer bir deyişle bu hücreler dış çevre ile etkileşim halindedir. Akciğerlerimizi çevreleyen akciğer epitel hücreleri, solunum yaptığımızda havayla ve havada bulunan maddelerle temastadır. Sigara içen bir kişinin akciğer epitel hücreleri sigara dumanındaki kanser yapıcı maddelere maruz kalır. Kolon (kalın bağırsak), gıdaların sindirimin sonunda vücuttan atılmadan önceki en son durağıdır. Kolonun iç kısmını çevreleyen epitel hücreleri, sindirim sonunda ortaya çıkan ve vücudun kullanmayarak dışarı atacağı artıklarla temas halindedir. Hem bazı yiyeceklerin sindirimi sonunda ortaya çıkan hem de yiyeceklerimizin bir parçası olarak vücudumuza aldığımız kanserojen maddeler, kolon epitel hücreleri ile doğrudan irtibat halinde olacağı için bu hücrelere ve onların DNA'sına zarar vererek kansere neden olabilmektedir. İdrar kesesinde de durum kolondaki gibidir. Orada da yiyeceklerden arta kalan maddeler idrar ile vücuttan atılmadan önce kesenin iç kısmına döşenmiş olan epitel hücreleri ile temas halindedir.

Cildimiz, vücudumuzu dış etkenlere karşı koruyucu bir engeldir aslında. Ancak cildin yüksek oranda morötesi ışına ve zararlı kimyasal maddelere maruz kalması, cilt epiteli dediğimiz katmandaki hücrelerin zarar görmesine ve sonuçta kansere dönüşmesine neden olabilir.

Meme ve prostat kanserinde durum biraz daha farklıdır. Bu iki bölgeyi etkileyen kanserlerin de epitel hücrelerinde başladığını görüyoruz. Bu bölgeler diğerleri gibi dış çevre ile doğrudan irtibatta olmadıkları halde her ikisi de vücudu terk edecek salgılar (süt ve semen) üretir.

## Tümörler

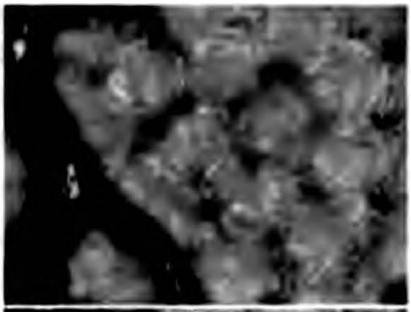
Tümörlerin "iyi huylu" ve "kötü huylu" olmak üzere, genelde iki çeşidi vardır. Bu iki türü birbirinden ayıran, iyi huylu olanın yayılmayıp sadece oluştuğu yerde kalması, kötü huylunun ise başladığı yerde kalmayıp önce çevresine, daha sonra da diğer dokulara sıçrayarak vücuda dağılmasıdır.

Tümörün büyüklüğü iyi veya kötü huylu olması açısından bir gösterge değildir. Çok büyük olduğu halde iyi huylu olan ve yayılmayan tümörler olduğu gibi, çok küçük olarak başlayan fakat diğer dokulara da sıçrayabilen kötü huylu tümörler de vardır. Bir diğer deyişle tümörleri birbirinden ayıran, büyüklükleri değil yayılma yetenekleridir. Örneğin, cildin yüzeyinde görülebilen tümörlerden bir kısmı iyi huyludur. Sınırları belirgin olan bu tümörlerin yüzeyleri de düzgündür. Bu tür iyi huylu tümörler genellikle yüzeyde kalır ve kolay bir ameliyatla alınabilirler. Kötü huylu cilt tümörünün sınırları belirgin olmadığı gibi, etrafına yayılmaya başladığı için yüzeyi de düzgün değildir. Daha da önemlisi, kötü huylu tümör cildin yüzeyinde kalmaz ve zamanla alt tabakalarına doğru yayılmaya başlar. Bu yayılma devam ederken, tümör eninde sonunda yakından geçen bir kan damarına veya bağışıklık sisteminin lenf damarlarına ulaşır. Birkaç hücrenin tümörden koparak kan veya lenf dolaşımına girmesi ile tümör, yani kanser, diğer dokulara da taşınmış olur. İşte bu safhaya "metastaz" adını veriyoruz. Bu devrede tümörden

kopan hücreler, örneğin karaciğere veya akciğere ulaşıp orada yerleşerek bu dokularda da tümör meydana getirir. Eski Yunancada "yengeç" anlamına gelen "*karkinos*" kelimesi biraz da kanserin bu yayılma özelliğine atfen seçilmiştir.

Tümörü oluşturan hücreler yeni moleküller sentezlemeye ve bölünerek çoğalmaya devam eder. Ancak hücrelerin sayısı arttıkça, besin maddelerine olan ihtiyaç da artar. Tümör bir süre sonra önemli miktarda besin maddesine gereksinim duyacak büyüklüğe ulaşır. Kötü huylu tümör 2-3 mm çapına ulaştığında olağanüstü bir olay gerçekleşir. Tümörde daha önce var olmayan yeni kan damarları oluşmaya başlar. Bu damarlar aracılığı ile besin maddeleri ve oksijen de tümöre taşınmaya başlar. Damarların tümörün içinde bir ağ oluşturmaya başlaması büyüyen tümörün ihtiyacı olan besin maddelerinin taşınmasını sağlarken, bazı hücrelerin koparak kan dolaşımına girmesini de kolaylaştırır. Nitekim tümörden kopan birkaç hücre, yeni oluşan bu kan damarları sayesinde vücudun dolaşım sistemine girerek diğer dokulara da sıçrar. İşte bu sıçrayış yine metastaza neden olur. Örneğin kalın bağırsak kanserine yakalanan hastalarda, bağırsakları karaciğere bağlayan ana damar yoluyla kanser ilk olarak karaciğere sıçrar. Yapılan otopsiler, tümörleşmiş kolon hücrelerinin karaciğerde yumrucuklar oluşturduğunu göstermiştir. Her bir yumrucuk, kolondan kopan kötü huylu tümör hücresinin çoğalması ile meydana gelmiş binlerce hücreden oluşmuştur. Tümörün karaciğeri tamamen sarması, karaciğerin işlemez hale gelmesine ve sonuçta hastanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur.

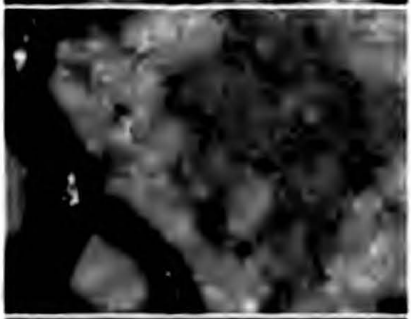
Halk arasında "kanser" kelimesi yanlış bir şekilde tek bir hastalık olarak algılanır. Bu yaklaşım gerçeği yansıtmaktan uzaktır. Çünkü kanser, pek çok çeşidi olan bir hastalıktır. "Enfeksiyon" dendiğinde, çok farklı sayıda ve değişik bakteri veya virüsler tarafından meydana getirilen enfeksiyonlardan söz edildiğini biliriz. Ayrıca her bir enfeksiyonun, diğerinden farklı bir seyri ve tedavisi olduğunu da biliriz. Kanser de enfeksiyon hastalıkları gibi, bir grup hastalığa verilen ortak bir isimdir. Akciğer



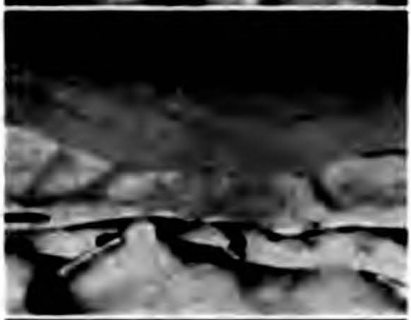
Normal hücreler



Kansere dönüşen hücre



Artan sayıda kanser hücreleri



Tümörün büyümesi



Büyüyen tümörde yeni kan damarlarının oluşumu ve metastaz

kanseri, meme kanseri, prostat kanseri, cilt kanseri, kan kanseri vb. birbirinden çok farklıdır. Bu kanserlere neden olan DNA bozuklukları da çeşitlidir.

İşte bu nedenledir ki bütün kanserleri iyileştirebilecek tek bir tedavinin geliştirilmesi imkânsızdır; tıpkı bütün bakteri ve virüs enfeksiyonlarının tek bir ilaçla iyileştirilemeyeceği gibi. Farklı kanser türleri bir yana, aynı kanser türünün alt grupları dahi aynı tedavi yöntemine farklı cevaplar verebilmekte ve bu nedenle farklı alt gruplar farklı tedaviler uygulanmasını zorunlu kılabilmektedir.

## Değişik Bir Genetik Hastalık

Yetmişli yıllara kadar kanserin sebebi kesin olarak bilinmiyordu, ama bu konuda ileri sürülen varsayımlar vardı. Bir grup sebebin virüsler olduğunu, bir diğeri ise bakteriler olduğunu ileri sürüyordu. Kanserin çoğunlukla yaşlılarda ortaya çıktığını dikkate alan bir grup da kanserin aslında bağışıklık sisteminin yaşlanması ve işlevlerini artık yerine getirememesi sonucu ortaya çıktığını düşünüyordu. Sonunda bir grup bilim insanı da, sebebin genlerde meydana gelen bazı değişiklikler olabileceğini öne sürdü. Aradan geçen 30 küsur yıllık sürede sağlanan ilerlemeler ve bilimsel veriler, kanserin aslında bir "genetik hastalık" olduğunu ortaya koydu. İster virüs olsun ister bakteri, ister radyasyon olsun isterse kimyasal madde, sonuçta bütün bu etkenlerin hücrenin genetik malzemesini ve işleyişini bozduğu belirlendi.

Kanser genetik bir hastalık olmasına rağmen, klasik genetik hastalıklardan çok daha karmaşık bir durum sergiler. Kas distrofisi, iyi bilinen genetik hastalıklara bir örnektir. Kasların zamanla zayıflaması, hastanın tekerlekli sandalyeye bağlanması ve nihayet erken yaşta ölüm ile sonuçlanabilen bu hastalığın sebebi, MDM adı verilen gende meydana gelen bir mutasyondur. Eğer bir kişi MDM geninde bu mutasyonu taşıyorsa, dünyanın neresinde doğarsa doğsun, o bölgenin iklim veya beslenme alışkanlıkları ne olursa olsun, kas distrofisine yakalanması kaçınılmazdır. Kanserde ise çevre şartları ve beslenme alışkanlıklarının

hastalığın ortaya çıkışında çok büyük etkisi vardır. Kas distrofisine tek bir gendeki mutasyon, kansere ise birkaç gende ortaya çıkan mutasyonlar sebep olur. Bazı insanlarda doğuştan birtakım mutasyonların bulunması, onların kansere yakalanma ihtimalini artırır. Ancak hayata bir mutasyonla başlamak, o kişinin kesin olarak kansere yakalanacağı anlamına da gelmez. Çünkü kanserin oluşması için bu ilk mutasyona yeni mutasyonların eklenmesi gerekir. Günümüz verilerine göre, bir hücrenin kötü huylu tümöre dönüşmesi için kilit roldeki 4-5 gende mutasyon oluşması gerekmektedir. Veriler, başlangıçta tek bir mutasyona sahip olan hücrenin anormal biçimde çoğalması ile yeni mutasyonların da kendini gösterdiğini, çoğalan bu hücrelerden bazılarının kötü huylu tümöre dönüştüğünü, ilerleyen devrelerde metastazın da ortaya çıkabildiğini göstermiştir. Metastaz tedaviyi zorlaştırmakta ve çoğu zaman imkânsız kılmaktadır. Bu nedenle kanserde teşhis ne kadar erken yapılırsa, tedavide başarı şansı da o kadar yüksek olmaktadır.

Kanserlerin çoğu kalıtsal olmayıp genlerde sonradan meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Üreme hücreleri (yumurta, sperm ve onları oluşturacak hücreler) dışındaki hücrelerde ve dokularda meydana gelen mutasyonlar gelecek nesillere aktarılmayacağı için, bu bozukluklar onları taşıyan kişinin ölümüyle ortadan kalkacaktır. Örneğin geç yaşlarda kolon kanserine yakalanan bir kişinin genleri, hayatın başlangıcında normaldir. Yaşadığı çevre, beslenme alışkanlıkları, kanser yapıcı etkenlere maruz kalma gibi etkenler ve ayrıca DNA'nın kopyasını oluştururken ortaya çıkan hatalar, bu kişide mutasyonların birikmesine ve sonuçta kolon kanserine neden olmuştur. Bu mutasyonlar yumurta veya sperm hücrelerinde meydana gelmediği için, kolon kanseri sadece o kişinin hayatını etkileyecek, yani onun kanser olması çocuklarının kolon kanserine yakalanıp yakalanmayacağı konusunda belirleyici olmayacaktır. Bir diğer deyişle, bu tür kanserler kalıtsal olmayan türdendir.

Ancak kansere sebep olan mutasyonun ebeveynlerden çocuklara geçebildiği de kanıtlanmıştır. Kanserin bir kalıtım yolu takip

etmesi, mutasyonun yumurta veya sperm hücrelerinde meydana geldiğini veya bu hücrelerce taşındığını gösterir. Çünkü gelecek nesilleri oluşturmak için sadece sperm ve yumurta hücresinin genetik malzemesi kullanılır. Kanserin çok erken yaşlarda ortaya çıkması ve ailenin farklı nesillerinde görülmesi, kansere sebep olan mutasyonun kalıtsal olabileceğine işarettir. Bu tür mutasyonlar sadece çocuklar arasında değil, anne baba ve onların kardeşlerinden oluşan kuşakta veya dede, nine ve onların kardeşlerinden oluşan kuşakta da görülür. Nitekim kalıtsal olan çok sayıda mutasyon, değişik kuşaklarda aynı hastalığı taşıyan kişilerin ait olduğu ailelerin DNA'larının incelenmesi ile keşfedilmiştir.

## Çoğalmayı Kontrol Eden Genler

İnsanda 25-30 bin civarında farklı gen bulunduğuna göre, her bir gende meydana gelen mutasyon kansere neden olur mu? Yoksa belli özelliklere sahip az sayıdaki gende gerçekleşen mutasyonlar mı kanserle sonuçlanır? Bu soruların cevabını birlikte inceleyelim.

Konunun kolay anlaşılmasını sağlamak için, hücrenin çoğalmasını, ona paralellik gösteren otomobil örneği ile açıklayalım.

Hepimizin bildiği gibi otomobilde benzin akışını kontrol eden bir gaz pedalı ve gerektiğinde durmayı sağlayan bir fren pedalı vardır. Bunun gibi hücrede de çoğalmayı sağlayan ve gerektiğinde çoğalmayı durduran genler vardır. Hücre sayısının artması yönünde çalışan bir grup gen vardır ki, biz onları "onkogen" olarak adlandırıyoruz. Onkogenler çalıştıklarında hücreye çoğalma emri verirler ve hücre bölünmeye başlar. Dokuların sağlıklı olması için hücre sayısının kontrol altında olması çok önemlidir. Onkogenlerde mutasyon meydana geldiği zaman, işte bu kontrol ortadan kalkar ve onkogenler hücreye devamlı olarak "çoğal" emri vermeye başlar. Gaz pedalına ayağımızı devamlı bastığımızda, motora devamlı benzin gideceği için otomobilin hiç durmadan yol alması gibi, bu genlerde meydana gelen mutasyonlar da hücre sayısının kontrolsüz bir şekilde artmasına ve sonuçta tümör kitlesinin oluşmasına neden olur.

Kanserin oluşumunda önemli olan ikinci bir grup gen vardır ki, bunlara da "tümör önleyici genler" adını veriyoruz. Tümör önleyici genlerin normal çalışan hücrelerdeki işlevi, otomobili durduran fren gibi, hücre çoğalmasını frenlemektir. Bu genlerde mutasyon meydana gelince hücrelerin anormal olarak çoğalmasını önleyecek mekanizma da ortadan kalkmış olur; otomobilin freninin bozulması sonucu frene sonuna kadar bassanız da hızın kesilmeyeceği gibi. Bu gen grubunda meydana gelen mutasyonlar hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalmasına ve tümörün ortaya çıkmasına neden olur.

Otomobilin durmasını sağlayan frene ek olarak bir de el freni vardır. Benzer şekilde, hücrenin çoğalmasını durdurmakla görevli sadece bir değil birkaç gen bulunur. Başlangıçta bu genlerden sadece birinde mutasyon meydana gelmesi, kanserin oluşumu için genellikle yeterli değildir. Çünkü el freni örneğinde olduğu gibi, genler devreye girerek bozulan genden dolayı ortaya çıkan hasarın giderilmesini sağlar. Ancak mutasyona uğrayan gen sayısı arttıkça, bu alternatif mekanizmalar da (yani genler de) birer birer ortadan kalkacağı için kontrol yetersiz kalır. Hücre çoğalmasını kontrol eden genlerin çoğunda mutasyon meydana gelmesi ile de kanser oluşur ve ilerleyen devrelerde metastaz gerçekleşir; kanseri bu safhaya ulaşmış olan hastanın kurtulma şansı çok azdır.

Kansere dolaylı yoldan sebep olan üçüncü bir grup gen daha vardır. "Onarım genleri" adı verilen bu genler, normal şartlar altında devamlı olarak DNA'yı kontrol eder ve mutasyon meydana geldiğinde onu düzeltirler. 2005 yılında dünyanın en saygın bilimsel kuruluşlarının başında gelen ve en iyi bilim insanlarını çatısı altında toplayan Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi'ne seçilen, Kuzey Carolina Üniversitesi Biyokimya ve Biyofizik Bölümü profesörlerinden Aziz Sancar, DNA onarım mekanizması üzerinde yaptığı çalışmalarla hem bu konuda rol alan genlerden bazılarını belirlemiş, hem de onarım mekanizmasının nasıl çalıştığını açıklayarak bilim dünyasına çok önemli katkılar yapmış bir bilim insanımızdır. Sancar ve bu dalda çalışan diğer

bilim insanları DNA'yı kopyalayan enzimin arada bir hata yaptığını, ancak hataların düzeltilmesini sağlayan genlerin var olduğunu gösterdiler. Hatırlayacağınız gibi, DNA'nın kopyası yapılırken, fermuarın zincirleri gibi açılan DNA sarmalında her bir bazın eşleniği, o bazın karşısına gelecek şekilde yerleşir ve eşleniklerin bu şekilde dizilmesiyle DNA'nın ikinci zinciri oluşturulur. Nükleotidleri birbirine bağlayarak DNA zincirini meydana getiren enzim "DNA polimeraz"dır. Enzim birinci zincirdeki her adenin bazına karşılık, ikinci zincire timin bazını, guanin bazına karşılık sitozin bazını ekler. Arada bir hata sonucu, örneğin sitozine karşılık guanin bağlaması gerekirken timin bağlar. Eğer bu hata gözden kaçarsa, yeni hücrelerin meydana gelmesi ile hata o hücreye veya dokuya ilelebet kalmak üzere yerleşir. Ancak hücrede bulunan onarım genleri, DNA polimerazın yaptığı bu hatayı hemen tespit eder. DNA polimerazın bir parçası olan "ekzonükleaz" enzimi, yeni sentezlenmiş olan ve hatalı nükleotidi içeren kısmı DNA'dan ayırır (siler) ve DNA'nın o kısmı önceki haline dönüşür. Bunun üzerine o kısımda boşluk oluştuğunu algılayan polimeraz enzimi geri gelip bu sefer doğru olan nükleotidi ekleyerek boşluğu kapatır. Böylece yanlış yerleştirilmiş nükleotid çıkarılmış ve yerine doğru olan eklenerek DNA'daki hata onarılmış olur.

Diğer genlerde olduğu gibi hata belirleyici bu genlerde de zaman zaman mutasyonlar ortaya çıkabilir ve bu genler onarım işlevlerini yerine getiremez hale gelir. Onarım mekanizmasının bozulması, DNA'da meydana gelen yanlışlıkların (mutasyonların) birikmesine ve sonuçta kanserin ortaya çıkmasına neden olur.



Bert Vogelstein, çocuk hastalıkları dalında ihtisasını yaparken kansere yakalanmış çocukların tedavisinde yaşanan çaresizliği görerek bilimsel kariyerini kanser araştırmalarına adamış bir bilim insanı. Doktora çalışmalarımı yaptığım sırada dönemin kanser konusunda en başarılı bilim insanlarından kabul edilen

Dr. Vogelstein'ı verdiği bir seminerde dinlemiştim. Vogelstein, 1974 yılında Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirip ihtisasına başladığı yılları hatırlarken "o günlerde kanserin nasıl geliştiği konusunda kimsenin bir bilgisi yoktu, bu esrarengiz hastalık sanki uzaydan gelmişti" diyerek şunları ekliyordu, "Aradan geçen sürede elde edilen gelişmelerle, 70'li yılların çaresizliğinin yerini ümit almaya başladı. Tarih, hastalığı anladıktan sonra tedavinin geliştirilmesinin sadece zaman meselesi olduğunu göstermiştir." Zaman, Vogelstein ve onun gibi düşünen bilim insanlarının haklı olduğunu gösterecekti. Vogelstein ve grubunun çalışmaları ile özellikle kalın bağırsak (kolon) kanserine neden olan mutasyonlar hakkında çok önemli veriler elde edildi.

Önümüzdeki bir yıl içinde, dünya genelinde yaklaşık bir milyon insanın yaşamını kolon kanserinden yitireceği tahmin edilmektedir. Bu kanserlerin çoğu, yaklaşık % 85-90'ı, doğumdan sonra meydana gelen mutasyonların eseridir. Kolon kanserlerinin geri kalan küçük bir kısmına ise anne ve babadan çocuklara kalıtım yoluyla geçen mutasyonlar neden olur. Kalıtsal kanserlerin oranının % 10-15 olduğu tahmin edilmektedir. Vogelstein ve grubu kalıtsal olan kolon kanserlerinin aslında iki farklı türü bulunduğunu ortaya çıkardı. Bunlardan biri "kalıtsal adenomatoz poliplerle" tanımlanırken (*familial adenomatous polyposis-FAP*) diğeri "polipsiz kalıtsal kolon kanseri" (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*-HNPCC) olarak adlandırılır ve hem fiziksel görünüş hem de sebep olan mutasyonların yer aldığı genler açısından birbirlerinden farklılık gösterirler. FAP hastalarının kalın bağırsaklarında "polip" adı verilen çok sayıda büyüklü küçüklü tümörler meydana gelir. Vogelstein'ın grubu, bu hastalarda poliplerin sayısının 5 bine kadar çıkabildiğini buldu. Genellikle 10'lu yaşlarda oluşmaya başlayan ve ilk devrelerde iyi huylu olan bu tümörlerin birkaçı 40'lı yaşlara ulaşıldığında kötü huylu tümöre dönüşür. Vogelstein'ın grubu FAP'a neden olan mutasyonun, hücrede fren görevi gören genlerden birinde, APC geninde gerçekleştiğini keşfetti. Kolon kanserinin kalıtsal olan diğer türü HNPCC'de ise FAP'ın aksine sadece tek bir tü-

mör vardır. Kolon kanserinin bu türüne, DNA'daki hataları düzelten onarım genlerinde (*mismatch repair-MMR*) meydana gelen bir mutasyonun sebep olduğu yine aynı grup tarafından keşfedildi. Tahmin edileceği gibi, eğer hücrede DNA'nın yapısında meydana gelecek hataları düzeltecek bir mekanizma çalışmıyorsa, her hücre bölünmesi sonucunda (DNA kopyası yapılacağından) var olan mutasyonlara yenileri eklenecek ve başlamış olan kötüye gidiş çok kısa bir süre sonra metastazla sonuçlanacaktır. Bu nedenle FAP hastalarında iyi huylu tümörün ilk teşhisi ile kötü huylu hale dönüşü ve metastaza uğraması 20-30 yıl gibi uzun bir süre gerektirirken, HNPCC'de aynı sona çok daha hızlı bir şekilde, yaklaşık 3 veya 5 yıl içinde ulaşılır.

Farklı tümörlerde mutasyona uğrayan genler değişik olmakla birlikte, kanser türüne bağlı olmaksızın hemen hemen her kanser türünde mutasyona uğrayan genler de vardır. Bunlardan en önemlisi yine Vogelstein'ın grubunun keşfettiği "p53" genidir. Başlangıçta kolon kanserinde mutasyona uğradığı belirlenen bu genin, meme kanserinden prostat kanserine, karaciğer kanserinden beyin tümörlerine, cilt kanserinden mide kanserine kadar çok değişik kanserlerde de mutasyona uğradığı belirlendi. p53 hakkında daha fazla bilgi elde edilince neden hemen hemen her kanser türünde bu genin mutasyona uğradığı da ortaya çıktı. p53, hücrede önemli sorunlar ortaya çıktığında hücre bölünmesinin durdurulması emrini veren ana genlerden biridir. Örneğin eğer hücreyi radyasyona maruz bırakırsanız, radyasyon DNA'nınyapısını bozar yani mutasyona neden olur. Hücre, bu çok önemli değişikliği "sezinler" ve p53 geni, hücrenin DNA sentezleme aşamasına girmesini önler. Böylece hücrenin bölünerek mutasyonları yeni hücrelere aktarması da önlenmiş olur. p53 geninin hücre bölünmesini durdurması, hücrenin radyasyon etkisi ile oluşan mutasyonları düzeltmesi için de zaman kazanması demektir.

p53'ün kontrol ettiği genlerden biri de, hücrede işler çok ters gittiğinde hücreye intihar emri veren genlerden biridir. "Gen Yüklü Truva Atı" bölümünde görüleceği gibi, aslında vücutta

var olan ve "apoptoz" (hücredeki intihar mekanizması) olarak adlandırılan bu mekanizma, kanser tedavisi için ümit vaat etmektedir.

## Sigara ve Akciğer Kanseri

Kanserin genetik bir hastalık olduğunu, kalıtsal olan kanser vakalarının yaklaşık %10 civarında seyrettiğini ve geri kalan kısmın çevre şartları, beslenme alışkanlıkları gibi etkenlerin DNA'da meydana getirdiği bozukluklar sonucu ortaya çıktığını belirtmiştim. Kanser her ırkta, ülkede ve coğrafyada görülen, insanlığın ortak bir sorunudur. Bununla birlikte, kanser vakalarının coğrafi dağılımlarına baktığımızda çok ilginç gerçekler ortaya çıkmaktadır. Hastalıkların toplumlar düzeyinde dağılımını ve seyrini inceleyen epidemiyologlar dünya üzerinde kanser vakalarının yoğunlaştığı "sıcak noktalar" tespit etti. Bu bölgelerdeki çevre, kültürel alışkanlıklar ve yaşam şartları incelendiğinde kanser vakalarının neden bu kadar yüksek olduğu hakkında önemli gerçekler gün ışığına çıktı.

Bu çalışmalar bütün kanser vakaları içinde akciğer kanserinin ilk sırayı aldığını ve akciğer kanseri ile sigara tüketimi arasında doğrudan bir ilişki olduğunu gösterdi. Akciğer kanserinin "sıcak noktaları" maddi gücün sigara tüketimi için yeterli olduğu gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerdi. ABD'de yapılan ve uzun yılları kapsayan epidemiyolojik çalışmalar, akciğer kanseri vakalarının özellikle İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra ve özellikle erkekler arasında arttığını fakat daha sonra azalışa geçtiğini gösterdi. Kadınlarda ise artan sigara tüketimine paralel olarak akciğer kanseri vakalarının sayısı da artıyordu.

2005 yılında yaklaşık 163 bin Amerikalının akciğer kanserinden hayatını kaybettiği belgelendi. Bu rakam kalın bağırsak, göğüs, prostat ve pankreas kanserlerinden ölenlerin sayısının toplamından daha fazlaydı.

Ülkemiz için de son derece önemli olan sigara sorunu üzerinde biraz daha durmak istiyorum. Amacım, sigara alışkanlığının hem insanımızın sağlığı hem de ülkemizin ekonomisi için ne ka-

dar büyük bir yıkım olduğunu gerçek verilere dayanarak gözler önüne sermek.

Tarihi belgeler tütünün 2000 yıldır kullanılmakta olduğunu gösteriyor. Sigara ise 20. yüzyılın bir ürünü. Tütün kullanımı ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi göstermek için sağlık kayıtlarının uzun süredir düzenli olarak tutulduğu ABD'yi örnek olarak kullanacağım. Ancak sonuçlar Türkiye için de geçerli.

Son yüzyılda ABD'de tütün tüketimine baktığımızda, 1960'lara kadar tüketimin giderek artan bir seyir takip ettiğini görüyoruz. Sigaranın akciğer kanserine neden olduğu gerçeğinin keşfedilmesi ve 1965 yılından itibaren sigara paketleri üzerine "Sigara içmek sağlığınız için tehlikeli olabilir" ibaresinin konmasıyla birlikte sigara tüketimi azalmaya başlamış. 1900-1964 yılları arasındaki veriler, sigara tüketiminin özellikle savaş yıllarında yüksek olduğunu gösteriyor. Önce Birinci Dünya Savaşı, daha sonra İkinci Dünya Savaşı ve onu izleyen Kore Savaşı yıllarında sigara tüketiminde aşırı derecede artış gözlenmiş. Bu artışların ana nedeni ise, savaş sırasında morallerini yüksek tutmak için askerlere sigara dağıtılması.

Birinci Dünya Savaşı komutanlarından General John Pershing "savaşı kazanmak için neye ihtiyacımız olduğunu soruyorsunuz, bana mermi kadar tütün de lazım" diyerek, sigara tüketiminin ne kadar önemsendiğini dile getiriyordu. İkinci Dünya Savaşı'nda da Amerikan askerlerine günlük yiyeceklerinin yanında sigara dağıtılmıştı.

O yıllardan kalan kayıtlar arasında, Kore Savaşı sırasında yaşanan sigara kıtlığı nedeniyle sigaranın savaşta koz olarak kullanıldığına, Amerikan saflarına geçerek bilgi sağlayacak Korelilere istedikleri kadar sigara verileceğini bildiren afişler dağıtıldığına dair bilgiler bulunmakta.

ABD'de sigara içmenin akciğer kanserine sebep olduğu anlaşılınca, 1969 yılında televizyon ve radyoda sigara reklamları yasaklanmış ve bu tarihten itibaren sigara tüketimi devamlı azalma göstermiş.

Akciğer kanserinden ölüm oranları grafiği, sigaraya başlanması ile akciğer kanserlerinin görülmesi arasında 20 yıllık bir gecikme olduğunu gösteriyor. Birinci Dünya Savaşı'nda artan sigara tüketimine bağlı olarak, 1930'lardan başlamak üzere akciğer kanserlerinde çok büyük artışlar gözlenmiş ve bu artış sigara tüketimindeki artışa paralel olarak artmaya devam etmiş. Sigara tüketimi 1960'lardan sonra azalışa geçse de akciğer kanseri vakalarındaki artış 1980'lere kadar devam etmiş, sayı ancak 1980'lerden sonra düşmeye başlamış.

Bunun bir anlamı da, çok fazla sayıda insanın sigara içtiği ülkemizde, herkes sigarayı bugün bıraksa bile, akciğer kanserlerinde 2030 yılına kadar artış gözleneceği ve gerilemenin ancak ondan sonra başlayacağıdır.

ABD'de 1960'lardan sonra sigara tüketiminin kadınlar arasında artmaya başlaması ile kadınlar arasında da akciğer kanserinden ölümlerde artış gözlenmiş. Daha da önemlisi, akciğer kanserine yakalanma riskinin, kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla olduğunun bulunmuş olmasıdır. Bilimsel veriler, bu artışa kadınlık hormonunun (östrojen) neden olabileceğini gösteriyor.

Sigara içen bir kişi, her nefesle yaklaşık 60 civarında kanser yapıcı kimyasal maddeyi akciğerlerine almaktadır. Akciğerlerimizde kana oksijen aktarıldığı için, solunan havanın akciğerlerin en uç köşelerine kadar ulaşması gerekmektedir. Böyle olunca, sigara dumanındaki nikotin, karbon monoksit gazı ve diğer kimyasal maddeler de akciğerlerin en ücra köşelerine kadar ulaşır.

Akciğerlerimiz tümüyle korunmasız değildir aslında. Akciğerlerin iç yüzeyinde, solunan hava ile alınan zehirli maddeleri yakalayıp onları zararsız hale getiren bir tabaka vardır. Bu tabakada, havadaki zararlı maddeleri yakalayan ve "sil" adını verdiğimiz mikro-fırçacıklar bulunur. Siller uzun süre sigara dumanına maruz kalınca iş yapamaz hale gelir ve sigara ile akciğerlere giren maddeler akciğerin iç yüzeyinde birikmeye başlar. Çok sigara içen kişilerin dişlerinde görülen o kahverengimsi tabaka, akciğerin iç yüzeyinde de oluşur. Bu nedenle akciğerlerin açık pembe rengi sigara içenlerde kararmıştır.

Biriken bu tabakadaki kanser yapıcı maddeler zaman içinde hücrelere girerek DNA'yı bozar ve mutasyona sebep olur. Bu maddelerden biri "benzopiren"dir. Akciğer hücresine giren benzopiren, epoksit adı verilen bir kimyasal maddeye dönüşür. Epoksit ise DNA'nın yapısını oluşturan dört bazdan biri olan guanin ile etkileşime girerek ona tutunur. DNA'nın kopyası yapılırken guanine bağlanmış epoksit, timin olarak algılanır ve DNA'ya guanin yerine timin bazı bağlanır, bunun sonucunda, karşıdaki eşlenik baz da sitozin yerine adenin olur. Böylece akciğer hücresinin genlerinde mutasyon ortaya çıkmış olur.

Benzopiren, akciğer hücrelerinde K-ras adındaki onkogende, ayrıca daha önce bahsettiğimiz ve çok önemli olan p53 geninde mutasyonlar meydana getirir. Hatırlayacağınız gibi onkogenler otomobilin gaz pedalı gibi çalışırken, p53 geni fren görevi görmektedir. Uzun süre sigara içilmesi sonucu bu iki gende mutasyon meydana gelince, bir yandan otomobilin freni işe yaramaz hale gelirken diğer yandan gaza sonuna kadar basılmış gibi bir durum ortaya çıkar ve akciğer hücreleri durmadan bölünerek tümör oluşturur. Ülkemizde de kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserleri birinci sırada yer alır. 2000 yılı verilerine göre her 100 bin vatandaşımızdan 40'ı akciğer kanserinin kurbanı olmuştur. Kanuni uygulama ve düzenlemelerle, ülkemiz insanı ve ekonomisine bu kadar zarar veren sigara tüketimi kontrol altına alınabilir. Sigaradan alınan vergilerin artırılması, özellikle 10'lu yaşlardaki gençliğin sigaraya ulaşımının kanunlarla engellenmesi gibi önlemlerle sigara içilmesi ve bundan kaynaklanan kanserler çok büyük oranda azaltılabilir. Özellikle ABD gibi gelişmiş ülkelerde hem satışları azalan hem de akciğer kanserine yakalanan insanların mahkemeye vermesi sonucu milyarlarca dolar tazminat ödemek zorunda kalan sigara şirketleri, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelere kaydı. Sigara içenlerin % 90'dan fazlasının sigara içmeye erken yaşlarda başladığı düşünülürse, yapılacak düzenlemelerle en azından çocuklarımızı sigaradan koruyarak hem sağlıklı nesiller yetiştirebilir hem de ülke ekonomisine milyarlarca TL'ye malolan sigara kaynaklı kayıpları önleyebiliriz.

60'lı yıllarda kan kanserine yakalanan çocuklar için bir şey yapılamazken, tıpta sağlanan ilerlemeler sonucunda günümüzde kan kanseri vakalarında tedavi oranı % 90'ların üzerine çıkmıştır. Doktora sonrası çalışmalarımı yaptığım laboratuvarda, derslerinden arta kalan zamanda bizlere yardımcı olan öğrencimiz John, lise yıllarında kan kanserine yakalanmış ve laboratuvar şefimizin hastası olmuştu. John kendisini ve ailesini derinden etkileyen bu kötü hastalık konusunda bir şeyler yapabilmek, en azından bu yöndeki gayretlerin bir parçası olmak düşüncesi ile laboratuvarımıza gönüllü olarak katılmıştı. Onun yıllar sonra tıp fakültesini bitirerek doktor olduğunu görmek hem beni çok mutlu etmiş hem de üzerinde çalıştığım "nöroblastom" tipi kanserin tedavisinin de eninde sonunda geliştirileceğinin bir müjdecisi olmuştur.

Kanserlerin sadece % 10'u kalıtsal olduğu için, kanserden korunmada beslenme ve diğer alışkanlıklarımız gibi genetik olmayan faktörler, bir diğer deyişle çevre faktörleri çok önemlidir. Meyve ve sebzelerin tüketilmesinin pek çok kanseri önlediğine dair bilimsel veriler var. Özellikle son yıllarda meyve ve sebze tüketiminin akciğer, mide, kalın bağırsak, yemek borusu ve ağız kanserlerini önleyici olduğunu gösteren bulgular elde edildi. Meyve ve sebze tüketiminin meme, pankreas ve gırtlak kanserlerinde de önleyici olabileceği öne sürülmektedir. Ancak bu konuda yapılan araştırma sayısı sınırlıdır. Ülkemizin yetiştirdiği değerli bilim insanlarından Prof. Dr. Attila Akgül'ün beslenme konusunda öğrencilerine uymalarını tavsiye ettiği kuralı burada tekrarlamakta yarar görüyorum: "Beslenmenizi doğal kaynaklardan, çeşitliliğe özen göstererek ve azar azar yiyecek şekilde düzenleyin." Bu beslenme kuralının uygulanmasının yanı sıra spor faaliyetleriyle bütünleştirilmiş bir yaşam tarzının sadece kansere karşı değil, diğer pek çok hastalığa karşı da bizleri koruyacağı, sağlıklı ve uzun bir yaşam sağlayacağı bilimsel verilerle de kanıtlanmış bir gerçektir.

VII. Bölüm

# Altın "Yumurtlayan" Koyun

Toprağın günün ilk ışıklarının sıcaklığını hissettiği, cıvıl cıvıl kuş seslerinin uzaktan gelen köpek seslerine karıştığı bir sabahtı Uzun Yayla köyünde. O yılki hasattan alacağı ürünü düşleyerek yataktan kalkmış olan Mehmet Dayı eşinin imbikten döktüğü su ile yüzünü yıkarken, bir yandan da biriken üründen gelecek seneye ayıracağı tohumluğu düşünüyordu. Mehmet Dayı'nın ekim alanını büyütmek için yeni tarla alacak sermayesi yoktu. Gelirini artırmanın tek yolu dönüm başına elde ettiği mahsulü artırmaktı. Kullanacağı tohumluğun, elde edeceği mahsulün miktarı ve kalitesi açısından son derece önemli olduğunun farkındaydı. Yıllardır, bir önceki yılın bitkilerinden üstün kaliteli olanlarını tohumluğa ayırıp bir sonraki yıl kullanma yöntemini benimsemişti. Bu seçimle, üretimde dönüm başına verimde fark edilebilir bir ilerleme bile sağlamıştı. Ancak hep büyük taneli tohumları seçip onları ekmesine rağmen, bü-

yük tanelilerin yanı sıra çok farklı büyüklükte tanelilerin de yetişmesine bir türlü anlam veremiyordu.

Böylesi bir geleneksel uygulamayla, Mehmet Dayı ve onun gibi düşünen çiftçiler yetiştirdikleri ürünün genetik yönden ıslahını sağlıyor, bir diğer deyişle genetik mühendisliğini uyguluyorlardı. Ancak çevre şartlarını ve bitkiler arasındaki döllenmeyi tamamen kontrol edemedikleri için, arzu ettikleri özellikleri taşıyan bitkilerin yanı sıra istemedikleri de yetişiyordu.

Genetik mühendisliğinin tarım uygulamaları çok yeni bir gelişme gibi algılansa da, insanoğlunun tarım ve hayvancılıkla uğraşmaya başladığı günden bu yana geçtiği varsayılan 8-10 bin yıllık süre içinde hep var olmuştur. Bu uygulamalar sonucu, bitki ve hayvanların gelecek nesillere aktardıkları özellikler kontrol altında tutulmuştur. Sadece arzu edilen özellikleri taşıyan bitkilere ve hayvanlara çoğalma şansı verilerek bu özelliklerin daha sonraki nesillere aktarılması sağlanmıştır. Bu süreçte Mehmet Dayı'nın yaptığı gibi, üstün kaliteli bitkilerin tohumları saklanıp bir sonraki yıl yetiştirilerek patatesten havuca, mısırdan buğdaya bütün bitkiler üzerinde klasik manada genetik mühendisliği uygulanarak ürünlerin özellikleri iyileştirilmiştir. Tek bir bitki türüyle başlayan bu uygulamayı farklı bitkiler arasında döllenmenin sağlandığı başka uygulamalar takip etmiş, böylece değişik bitkilerin arzu edilen özellikleri tek bir bitki üzerinde toplanmaya çalışılmıştır. Islah yöntemlerinin çiftlik hayvanlarına uygulanması ile bugün etinden, sütünden veya yumurtasından yararlandığımız onlarca farklı hayvan ırkı geliştirilmiştir.

Bugün insanlığın en önemli besin kaynaklarından biri olan mısır, binlerce yıl uygulanan bu genetik iyileştirme yöntemlerini ve sonuçlarını gösteren güzel bir örnektir.

## Mısırın Mısır Oluşunun Hikâyesi

Günümüz Meksikasında yaşayan yerliler bundan yaklaşık 8 bin yıl önce "balsas teosinte" adı verilen ve yaban otuna benzeyen bir bitki yetiştiriyordu. Günümüz mısırının atası olan bu

bitkinin, bırakın mısırın atası olduğunu söylemek, mısırla akrabalığı olduğunu söylemek bile hayal gücünün katkısını gerektiriyor. Modern mısırın uzun gövdesi ve geniş yapraklarına karşılık, teosinte daha çok çalıyı andırıyor. Günümüz mısırının tek olan gövdesi, güçlü ve uzun; oysa teosintenin belirgin bir gövdesi yok ve çok sayıda ince uzun yapraktan oluşan bir tutam ota benziyor. Mısır tanelerini teosinteninkilerle karşılaştırdığımızda yine önemli farklılıklar görürüz. Taneler, teosintede sert bir kabuk içindeyken modern mısırda dışa dönüktür ve sert yapı (koçan) iç kısımdadır. Yandan bakıldığında teosintenin taneleri üçgenimsi bir şekil arz eder. Modern mısırda ise taneler bir yüzeyi dışa doğru bombeli bir küpü andırır. Her bir mısırda onlarca tane olmasına karşın, teosintede uç uca dizilmiş 5-12 tane bulunur.



Teosinte

Peki, eski uygarlıklar bu kadar farklı olan bir bitkiden bugünkü modern mısırı nasıl elde etti? Teosintenin modern mısırın atası olduğunu nasıl biliyoruz?

Önce ikinci sorunun cevabına bakalım. Bu konuda iki grup delil var. Bunlardan ilki, günümüzde hâlâ Güney Meksika'da yaşayan ve yabani mısır diye adlandırabileceğimiz teosinte bitkisine ait genetik bilgiler, diğeri ise arkeolojik kazılar sonucu elde edilen bulgular. Güney Meksika'da bulunmuş en eski mısır kalıntıları günümüzden 6000 ila 9000 yıl öncesine ait. Bugünkü mısırdan çok daha küçük ve çok daha az taneli olmakla beraber bu bitkiler az da olsa mısırı andırmakta. Ama asıl önemli olan deliller teosinteye ait genetik bilgiler.

İki farklı bitki arasında genetik açıdan çok büyük bir benzerlik varsa, bu iki bitkinin melezlenmesi sonucu elde edilen bitki-



Mısır

ler, gelecek nesilleri oluşturma kabiliyetine yani çoğalma özelliğine sahip olur. Eğer genetik açıdan yeterince yakın değillerse ilk çiftleşme sonucunda melez bitkiler elde edilse bile, melezlerin kendi aralarında çiftleştirilmesiyle yeni bitkiler oluşmaz; çünkü ebeveynlerin çiftleşmesi ile ortaya çıkan bu ilk neslin üyeleri kısırdır. (Bu durumun hayvanlar âlemindeki karşılığı, at ve eşeğin çiftleştirilmesiyle elde edilen katırın kısır olmasıdır.)

Teosinte ile modern mısır melezlendiğinde, üreyebilen bitkiler elde edildi. Bu, teosintenin modern mısırın atası olabileceğine dair ilk kanıttı. Teosinte ve modern mısırın melezlenebilmesi, teosintenin modern mısıra dönüştürülmesinde rol oynayan genetik değişikliklerin belirlenmesini de olası kıldı.

Mendel'in çalışmalarını hatırlarsanız, ilk çiftleşmede kromozomların yarısı teosinte, yarısı da mısırdan geleceği için elde edilecek bitkiler birbirlerine benzeyecektir. Ancak bu ilk nesil kendi aralarında melezlendiğinde genetik açıdan açılım olacak ve değişik özelliklere sahip bitkiler ortaya çıkacaktır. Dikkate alınan özelliği belirleyen gen sayısına göre, ikinci nesilde ortaya çıkacak bitkilerden ne kadarının teosinteye ne kadarının da mısıra benzeyeceğini tahmin edebiliriz. Eğer bir özellik tek bir gen tarafından belirleniyorsa, ikinci nesilde ortaya çıkan bitkilerin

yaklaşık dörtte biri ebeveynlerden birine benzeyecektir. Eğer genin bir formu diğeri üzerinde baskınsa yani dominantsa, geri kalan dörtte üçlük kısım baskın formu taşıyan ebeveyne benzeyecektir. Fakat genin iki formu arasında baskınlık söz konusu değilse ve genler özelliğin oluşumunu birlikte sağlıyorsa, o zaman ortaya çıkan bitkilerin dörtte biri bir ebeveyne, dörtte biri diğer ebeveyne benzer ve geri kalan dörtte ikilik kısım yani bitkilerin yarısı ebeveynlerin özelliklerinin bir karışımını taşır, bu özellikler bakımından ortada bir yerde olurlar.

Mısıra ve teosinteye geri dönecek olursak, örneğin gövde yapısı eğer tek bir gen tarafından belirleniyorsa, mısırın ve teosintenin melezlenmesinden elde edilecek ikinci nesil üyelerinden (yani ilk melezlenen bitkilerin torunlarından) yaklaşık dörtte birinin gövdesi ya mısıra ya da teosinteye benzeyecektir. Gövde şekli bir değil de iki gen tarafından belirleniyorsa bu oran 16'da 1'e, üç gen tarafından belirleniyorsa 64'te 1'e, dört gen tarafından belirleniyorsa 256'da 1'e düşecektir (gen sayısı *n* ise bu oran $1/4^n$ formülü ile bulunur). Üzerinde durduğumuz özellik az sayıda gen tarafından belirleniyorsa, ikinci nesilde ebeveynlere benzeyenlerin oranı yüksek olacak ve ebeveynlere benzeyen çok sayıda bitki elde edilecektir. Eğer gen sayısı fazla ise ebeveynlere benzeyen bitkilerin sayısı da o kadar az olacaktır. Nitekim George Beadle ve araştırma grubu, teosinte ile mısırı melezleyerek 50 bin adet torun bitki (ikinci nesil) elde etti ve her 500 bitkiden birinin teosinteye veya mısıra benzediğini belirledi. Beadle ve grubunun bulgularının anlamı, mısırda gövde yapısını yaklaşık dört veya beş genin birlikte belirlediğidir.

Şöyle bir soru aklınıza gelmiş olabilir: Eğer gövde yapısını belirleyen genlerin sayısı sadece dört veya beş ise bu genleri ortaya çıkarabilir miyiz? Bilimsel çalışmalar bu sorunun cevabının "evet" olduğunu gösteriyor.

"Gen Avı" bölümünde anlattığımıza benzer şekilde, insan kromozomları üzerinde kilometretaşı olarak görev yapan dizilimler bulunduğu gibi, bitki kromozomlarında da işaret dizilimleri belirlenmiştir. Bu işaret dizilimleri ile incelediğimiz özelliklerin ne-

siller arasında birlikte mi yoksa birbirlerinden bağımsız olarak mı aktarıldığına bakarak, özellikleri belirleyen genlerin hangi kromozom üzerinde ve kromozomun hangi bölgesinde bulunduğunu tespit edebiliriz, yani söz konusu özellikleri belirleyen geni veya genleri ortaya çıkarabiliriz.

Nitekim teosinte ve mısır üzerinde yapılan çalışmalarla, mısırın gövde yapısını, teosintenin gövde yapısından farklı kılan genlerden biri belirlendi. "Dallanmış teosinte 1" adı verilen bu gende mutasyon meydana getirildiğinde, tek dallı olan mısır bitkisinden çok, dallı yani teosinteye benzer bitkiler elde edildi.

Bu açıklamadan sonra ilk sorunun cevabını vermek kolay olacaktır. Tarihi akış içinde düşünürsek, teosinte ile başlayan ve günümüzde bildiğimiz mısırla biten bu değişim büyük olasılıkla söyle olmuştur: Binlerce yıl önce, Güney Meksika'da teosinte yetiştiricisi bir çiftçi, bir gün tarlasında gezerken teosinteler arasında değişik bir bitki görür. Bu bitki teosinte olmasına rağmen diğerlerinden farklıdır; diğer teosintelerin yaprakları bir tutam ot gibi yerden çıkarken, bu tek bitkinin yaprakları yukarı doğru uzayan tek bir gövdeden çıkmaktadır. Gövdesi olduğu için bu bitki diğerlerinden daha uzundur ve yaprakları daha fazla güneş gördüğü için de diğerlerine göre biraz daha geniştir. Çiftçi bu bitkiyi bir sonraki yıl tohum olarak kullanır ve gövdeli teosintelerin sayısını her yıl artırır. Böylece "dallanmış tesointe 1" geninde tamamen şansa bağlı olarak gerçekleşen bir mutasyonla tek gövdeli mısıra doğru dönüşüm başlamıştır. Bu mutasyon aradan geçen yüzlerce yıl boyunca sonraki nesillere aktarılır ve yetiştirilen teosintelerin hemen hemen hepsi bu mutasyonu taşır hale gelir. Çiftçiler sadece bu mutasyona sahip bitkilere üreme şansı verdikleri için, teosinte tarlaları artık tamamen mutant bitkilerle kaplıdır.

Senaryomuzun devamı ise şöyle: Gövde mutasyonundan birkaç bin yıl sonra, artık gövdeli yapıya dönüşmüş olan teosintelerden birinde, yeni bir mutasyon nedeni ile tane sayısı ikiye katlanmıştır. Bu da yine tane oluşumundan sorumlu bir gende, ta-

mamen şansa bağlı olarak ortaya çıkan bir mutasyonun eseridir. Teosinte yetiştiricileri bu sefer çok taneli teosinteleri seçerek onlara üreme şansı vermeye başlamış ve yıllar içinde teosinte tarlaları, ortaya çıkan bu yeni bitkinin torunlarıyla dolmaya başlamıştır.

Buna yakın bir senaryonun gerçekleşmiş olduğunun bir diğer kanıtı ise mısıra ait "Tga 1" genidir. Modern mısırın tanelerinin oluşmasında görev alan "Tga 1" geni teosinteye aktarıldığında, teosintede hem tane sayısının arttığı hem de sert kabukların yerlerini yumuşak, modern mısır benzeri tanelere bıraktığı gözlenmiştir.

Aradan geçen binlerce yılda, ortaya çıkan mutasyonlar lehine bir seçime gidildiğini dikkate alırsak, teosinte ile başlayıp modern mısır elde etmenin son derece doğal olduğunu görebiliriz. Genetik bulgular da teosintenin gerçekten modern mısırın atası olduğunu ve çiftçilerin, yumuşak taneli mısırları binlerce yıl boyunca seçilime tabi tutarak bugün alışık olduğumuz mısırı yetiştirdiğini kanıtlamaktadır.

## Ismarlama Köpekler

Hayvanlar âleminde de benzer yetiştirme yöntemleri uygulanmıştır. Sadece arzu edilen özelliklere sahip hayvanların gelecek nesilleri üretmesi sağlanarak, belli özellikler açısından üstün nitelikli hayvanlar elde edilmiştir. Belki de mısır örneğine en yakın olanı, bugün onlarca farklı çeşidi olan ve "ev hayvanı" olarak yetiştirilen köpeklerdir. Köpeklerin hepsinin atası aslında vahşi kurttur. Özellikle gelişmiş ülkelerde yaygın olan köpek yetiştiriciliği uygulamalarında, farklı köpekler arasında planlı çiftleştirmeler yapılmakta ve bunun sonucu olarak köpekler arasındaki çeşitlilik daha da artmaktadır. Amerika ve Avrupa'nın bazı ülkelerinde köpeklerin değerlendirildiği şovlar çok büyük ilgi görür. Televizyon kanallarından naklen yayınlanan bu yarışmaların katılımcıları, köpeklerinin dereceye girmesi için ellerinden geleni yapmaktan çekinmez. Bu ilgi, köpek yetiştiriciliğini özellikle ABD'de büyük bir gelir kaynağı haline dönüştürmüştür. Köpek yetiştiricileri arzu edilen özelliklere sahip

köpekleri çiftleştirerek ödül kazanacak köpekler üretmeye çalışır. Bazı yetiştiriciler ise daha da ileri giderek müşterilerinin ısmarladığı özelliklere sahip köpekler yetiştirmeye çalışmaktadır. Günümüzde evlerde beslenen çok değişik şekilde, renkte ve büyüklükteki köpekler işte bu çalışmalar sonucunda elde edilmiştir. İstenilen özellikte köpekler elde edildikten sonra, bu özelliklerin nesiller boyu muhafaza edilebilmesi gerekir. Bunun için yeni ırklar sadece kendi aralarında çiftleştirilir. Ancak bu yetiştirme yöntemi bazı zararlı mutasyonların ortaya çıkmasına da neden olur. Örneğin, belli kanserlerin belli köpek ırklarında daha yaygın olduğu tespit edilmiştir; bu da onların bu kanserlere yakalanmalarını kolaylaştıran birtakım genetik değişikliklere uğramış olduklarını göstermektedir. Bu gerçek, köpekleri kanser araştırmaları için de çok değerli kılmaktadır. Çünkü köpeklerde hangi genetik değişikliklerin hangi tür kansere yakalanmayı kolaylaştırdığını belirleyebilirsek, bu bilgiyi çok büyük ihtimalle insanlara da uyarlayabilir, yeni tedavi yöntemlerini bu temel üzerinde geliştirebiliriz.

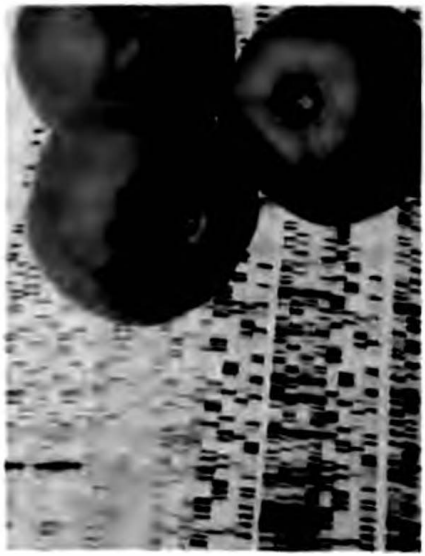
## Transgenik Ürünler

Günümüzde genetik mühendisliğinin bize sağladığı kolaylıklar sayesinde, bitkilerde ve hayvanlarda genetik değişiklikler yapmak için artık binlerce yıl beklemek zorunda değiliz. Günümüzde arzu ettiğimiz özellikleri belirleyen genleri bitkilere ve hayvanlara aktararak kısa sürede üstün özelliklere sahip bitkiler ve hayvanlar elde edebilmekteyiz. Gen aktarımı ile elde edilen bitkilere ve hayvanlara "transgenik organizmalar" denir. Aynı terim, sadece bitkiler ve hayvanlar için değil, gen aktarımı yapılmış bütün organizmalar için de kullanılır.

Genetik mühendisleri genleri bitkilere nasıl aktarıyor? Bir diğer deyişle transgenik bitkiler nasıl üretiliyor? Gelin şimdi birlikte transgenik bitki üretimine biraz daha yakından bakalım.

Domates yetiştiricisi olduğumuzu ve böceklere dayanıklı bir domates üretmek istediğimizi düşünelim. Eğer zararlı bö-

ceğin ölümüne sebep olacak, fakat domatese ve onu tüketecek insanlara zarar vermeyecek bir gen varsa, bu geni domatese aktararak amacımıza ulaşabiliriz. Bu genin çalışması sonucu ortaya çıkacak protein, domatesin yapraklarını yiyen böceğin midesine gidecek ve onun ölümüne neden olacaktır.



Transgenik domates

Bilim insanları günümüzden yaklaşık yüz yıl kadar önce yalıtılmış olan *Bacillus thuringiensis* bakterisinin böceklerde zehir etkisi yapan Bt adlı bir protein ürettiğini keşfetti. Bt proteini böceklerin sindirim sisteminde değişik yapılarda kristallere dönüşür. Kristalin yapısına bağlı olarak, farklı Bt proteinleri farklı böceklerin ölümüme neden olur. Bu keşif üzerine, zararlı böceklerle mücadelede kullanılmak üzere Bt proteini üretilmeye başlandı. Tarımda Bt proteini ilk defa 1961 yılında kullanıldı. Toz halindeki protein su ile karıştırılıp bitkilerin yapraklarına püskürtülüyordu. Ancak Bt kristalleri yaprağın yüzeyi ile temas ettikten kısa bir süre sonra, güneş ısınlarının da etkisi ile parçalanıp etkisiz hale gelmekteydi. Etkili bir mücadele için bitkinin gelişim sürecinde ilacın birkaç defa uygulanması gerekiyordu ki, bu da çiftçiler için ek bir masraftı. Aradan geçen yıllarda genetik mühendisliği yavaş yavaş uygulanmaya ve ürünler elde edilmeye başlayınca, araştırmacılar Bt tozu uygulaması yerine bu proteini üreten geni bitkiye aktarıp proteini bitkinin kendisine ürettirme fikri üzerinde çalışmaya başladı. Aşağıda açıkladığım yöntemin geliştirildiği bu çalışmalar sonucu, Bt proteinini üreten transgenik bitkiler elde edildi ve bu ürünler kısa sürede manav tezgâhlarının bir parçası oldu.

Şimdi bu yöntemin, zararlı böceklere karşı mücadele amacıyla domates bitkisine nasıl uygulandığını görelim. Genetik mü-

hendisliğinin nasıl gerçekleştiğini merak eden okurlar için işlemi biraz detaylı olarak ele alacağım. Çünkü bazı basamaklar, genetik mühendisliğinin temelini teşkil eden ve her moleküler biyoloji laboratuvarında uygulanan teknikleri içeriyor.

Domatesin genetik yapısında Bt zehrini üreten gen olmadığına göre, domatese Bt'yi ürettirmenin tek yolu Bt üreten geni aktarmaktır. Bt geni aktarılan domates bitkisi bu geni kendi genetik materyali ile birlikte çalıştıracak ve daha önce hiç üretmemiş olduğu Bt zehrini üretmeye başlayacaktır. Böcekler domatesin yapraklarını yerken farkında olmadan bu yapraklarda üretilmiş olan Bt toksinini de yiyecek, bu da onların ölümüne sebep olacaktır.

Transgenik organizma üretiminde ilk basamak, aktarılacak olan genin yalıtılması yani bulunduğu organizmadan saf olarak elde edilmesidir. Örneğimizde ilk iş Bt geninin, onu taşıyan *Bacillus thuringiensis* bakterisinden elde edilmesidir. Daha önce yapılmış olan çalışmalar sonucu Bt geninin yalıtıldığını ve elimizde olduğunu farz edelim. Çok sayıda transgenik bitki üretebilmek için, öncelikle Bt geninin çok sayıda kopyasını yapmamız gerekecektir. Geni çoğaltmak için ise bir başka bakteriden yararlanılır.

Genlerin organizmalar arasında taşınmasında veya aktarılmasında "plasmid" genel adı verilen taşıyıcı DNA'lar kullanılır. Bu taşıyıcı DNA'lar ilk olarak bakterilerden yalıtılmıştır. Çember şeklinde DNA molekülleri olan plasmidler, kromozom DNA'sından bağımsız olarak kendi kopyalarının yapılmasını sağlayan dizilimleri içerir ve bakterilerin antibiyotiklere karşı dirençli olmasını sağlayan genleri taşır. Bu genlerin çalışması sonucu antibiyotikler parçalanarak etkisiz hale gelir.

Bakterinin çoğalması sırasında plasmidlerin de kopyası yapılır. Ana bakteri hücresinin ikiye bölünmesi ile yavru hücrelerin meydana gelmesi sırasında bu plasmidlerin sayısı da ikiye katlanır ve yavru bakterilere eşit olarak dağılır. Sonuçta her iki yavru bakteride de antibiyotiklere karşı direnç özelliği muhafaza edilmiş olur.

Plasmidlerin bakteri kromozomundan ayrı olması, yalıtılmalarını yani bakteriden ayrılarak saf olarak elde edilmelerini kolaylaştırmıştır. Bakterinin binlerce geni arasından sadece antibiyotik direnci sağlayan geni ayırıp yalıtmak da bu nedenle mümkün olmuştur. Günümüzde değişik antibiyotiklere direnç sağlayan çok sayıda plasmid, moleküler biyoloji laboratuvarlarının vazgeçilmez unsurlarıdır.

Plasmidler hakkındaki bu kısa açıklamadan sonra transgenik domates üretimine geri dönelim. *Bacillus thuringiensis*'in Bt zehrini kodlayan gen, taşıyıcı olacak bir plasmide yerleştirilir. Bu plasmid Bt geninin çoğaltılmasını ve domates bitkisinin hücrelerine aktarılmasını sağlayacaktır.

Daha önce plasmidin çember şeklinde olduğunu belirtmiştim. Bt geni ise düz bir ip şeklindedir. Genin plasmidin çember yapısına katılması için çemberin açılması ve Bt geninin ona eklenmesi gerekmektedir. Bu parça aktarımında, moleküler biyolojide çok önemli olan ve her moleküler biyoloji laboratuvarında sıkça kullanılan enzimlerden faydalanılır. Genetik mühendisliğinde "DNA makasları" olarak da adlandırabileceğimiz bu enzimler ve çalışmaları hakkında kısaca bilgi vermek istiyorum.

## DNA Makasları

Bu enzimler DNA dizilimine bağlı olarak çalışır. Örneğin bir DNA parçasını bu enzimlerden biri olan Eco RI ile bir deney tüpüne koyarsak, enzim DNA'yı tarayarak tanımaya programlandığı GAATTC dizilimlerini bulur ve bu dizilimle her karşılaştığında DNA'yı bu noktadan keserek ikiye ayırır. Yaygın olarak kullanılan bir diğer enzim de Bam HI'dır. Bu enzimin kesim noktası ise GGATCC dizilimidir. Sayıları onlarca olan bu enzimlerin her birinin keseceği DNA dizilimi bellidir.

DNA'yı kesen enzimler olduğu gibi, iki DNA parçasını uç uca ekleyen enzimler de vardır. Bu tür enzimlere "ligaz" adı verilir. İşte bu birleştirici enzim sayesinde Bt geni, Eco RI ve Bam HI gibi enzimlerle kesilerek açılan plasmid DNA'sına eklenir.

Bt geni aktarılan plasmid yine ilk halinde olduğu gibi bir çember şeklini alacak, ancak bu defa daha önce parçası olmayan bir geni, yani Bt genini de beraberinde taşımaya başlayacaktır. Şimdiye kadar yaptığımız işleme, yani bir gen ihtiva eden DNA parçasının bir plasmid ile birleştirilmesine "klonlama" adı verilir. Burada, bu tür klonlamanın daha sonra açıklayacağım Dolly'nin klonlanmasından farklı olduğunu belirtmem gerekiyor. Moleküler biyoloji laboratuvarlarında klonlama denilince, farklı DNA parçalarının anlattığım şekilde bir araya getirilmesi işlemi anlaşılır. Oysa halk arasında klonlama denilince, Dolly'nin klonlanmasında olduğu gibi, bir canlının ikizinin kendinden yıllar sonra elde edilmesi işlemi anlaşılmaktadır.

Elde edilen klonun, yani Bt genini ihtiva eden plasmidin domates bitkisine aktarılması işleminde yine bir bakteriden faydalanılır. *Agrobacterium* adı verilen bu mikroorganizma normalde bitkilerde hastalık yapan bir bakteridir; kendi DNA'sından bir parçayı aktararak bitkinin hastalanmasına neden olur. *Agrobacterium*'un aktardığı bu DNA parçası bitki kromozomunun bir parçası haline gelir. Bitki kendi DNA'sı ile bakteri kökenli DNA'yı ayırt edemeyeceği için bu yabancı gen tarafından kodlanan proteini üretmeye başlar. İşte bu özelliği nedeni ile, domates veya diğer bitkilere kazandırılmak istenen gen, önce *Agrobacterium*'a aktarılır daha sonra bakteri bitki ile temasa geçirilerek genin o bitkiye geçişi sağlanır.



Buğday ve DNA dizilimi

Bizim örneğimizde de, önce Bt genini taşıyan plasmid *Agrobacterium*'a aktarılır ve bakterinin domates bitkisi ile teması sağlanır. Bunun için domates bitkisinin yapraklarından küçük parçacıklar kesilerek uygun bir besiyerinde Bt

plasmidi aktarılmış *Agrobacterium* ile karıştırılır. Bu temas sırasında *Agrobacterium* Bt genini taşıyan plasmidi domates bitkisinin yaprak parçacıklarının hücrelerine ulaştırır. Yaprak parçacıkları daha sonra gelişmelerini sağlayacak özel bir besiyerine alınır. Bitki hücreleri, uygun büyüme ortamı sağlandığında tüm bir bitkiyi oluşturabilme özelliğine sahiptir. Bu özel besiyerlerindeki hormonlar ve diğer gerekli besin maddelerinin yardımı ile yaprak hücrelerinden kök, gövde ve yeni yapraklar oluşmaya başlar ve sonuçta tüm bir bitki ortaya çıkar. Bu yeni bitkiler Bt geni aktarılmış hücrelerden oluştukları için daha önce üretmedikleri Bt zehrini üretmeye başlar. Domatesin yapraklarını yiyerek üründe büyük kayıplara neden olan böcekler, transgenik domatesin yapraklarını yemeye başladıklarında onlarla birlikte Bt zehrini de yiyecekleri için bitkinin geri kalan kısmına zarar veremeden daha ilk yaprağı tüketemeden ölürler.

Bt geni, domates gibi ekonomik değeri olan çok sayıda tarım ürününe bu yöntemle aktarıldı. Bu listenin başındaki bitkilerden biri olan mısır da bu teknolojinin uygulanması ile zararlı böceklere karşı dayanıklı hale getirildi. Avrupa mısır kurdunun Amerikalı mısır yetiştiricilerine bir yılda verdiği zararın bir milyar dolardan fazla olduğu tahmin edilmekte. Kurt, mısır koçanının kurumasına yol açarak çok büyük oranda ürün kaybına yol açıyor. Klasik mücadelede, "pestisit" genel adı verilen ve bitki zararlılarına karşı geliştirilmiş kimyasal ilaçlar kullanılır. Bu yöntem pahalı olmasının yanı sıra çevreye de zararlıdır. "Epigenetik" bölümünde açıkladığım gibi, son zamanlarda bu kimyasal maddelere maruz kalan insanların genlerinin çalışmasında olumsuz birtakım değişiklikler ortaya çıktığı da belgelendi. Herbisit (yabanı ot mücadele ilacı) veya pestisitlerin kullanımını gereksiz kılacak bu yöntem, hem çevrenin hem de insanların korunması açısından son derece yararlı olacaktır.

Çokuluslu tohum üretim şirketleri, 1990'ların sonlarına doğru çiftçilere Bt mısırını satmaya başladı. Çiftçilerin Bt mısırına ilk yaklaşımları ise temkinliydi. Önce tarlalarının küçük bir kısmın-

da Bt mısırı yetiştirip bunları normal ekinleri ile karşılaştırdılar. Bt mısırı çok daha fazla ürün veriyordu; ayrıca kimyasal mücadele gerektirmediğinden hem çevre hem de çiftçinin kendi ailesi ve çocukları için daha sağlıklıydı. Nitekim Bt mısırı kısa sürede çiftçiler arasında kabul gördü. Bugün ABD'de yetiştirilen yıllık mısırın yaklaşık üçte birinin Bt mısırı olduğu tahmin ediliyor.

## Altın Pirinç

Genetik mühendisliği, mısır ve soya fasulyesi gibi önemli tarım ürünlerinin bitki zararlılarına karşı korunmasının yanı sıra ürünlerin besin değerinin artırılması amacı ile de kullanılmaya başlandı. Bu uygulamaya iyi bir örnek, pirincin besin değerinin genetik mühendisliği yöntemleri ile iyileştirilmiş olmasıdır. New York'taki Rockefeller Vakfı gibi özel kuruluşlar ve ilgili devlet kuruluşları, dünya nüfusunun çok büyük bir kısmının ana besin kaynağı olan pirincin besin değerinin artırılması yönündeki araştırmalara uzun bir süredir maddi destek sağlamakta. Yaklaşık üç milyar insanın ana besin kaynağı olan pirinç, A vitamininden tamamen yoksundur. Sadece A vitamini değil, onun ön maddesi olan beta karoten de içermez. Vitamin A eksikliği sonucu her yıl yaklaşık yarım milyon çocuğun görüşünü kaybettiği tahmin edilmekte. Dolayısıyla bu eksikliği gidermek insanlığa olağanüstü bir katkı olacaktır.

A vitamini pirinç bitkisinin yeşil dokularında bulunur ama tohumun "endosperm" adını verdiğimiz kısmında A vitamini ve beta karoten yoktur. Bununla beraber tohumda geranilgeranil difosfat (GGPP) adı verilen bir madde bulunmaktadır ki, eğer bu madde gerekli enzimlerle muamele edilirse beta karotene dönüşür. Pirinç tanesinde A vitamini sentezletmek için ya GGPP'yi karotene dönüştürecek genlerin tanede harekete geçirilmesi ya da dışarıdan bu genlerin aktarılması gerekir. Rockefeller Vakfı'nın maddi desteği ile yürütülen çalışmalarda Avrupalı iki bilim insanı İngo Potrykus ve Peter Beyer, GGPP'yi A vitaminine dönüştürecek enzimleri kodlayan dört geni pirinç bitkisine aktarmayı başardı.



Yaklaşık üç milyar insanın ana besin kaynağı olan pirinç

Plana göre ilk basamakta GGPP fiton adı verilen bir maddeye, ikinci basamakta fiton likopen maddesine ve o da başka bir enzimle beta karotene dönüştürülecekti. Daha önceki çalışmalarda nergis çiçeğinden elde edilen iki enzimin GGPP'yi beta karotene dönüştürdüğü öğrenilmişti. Bu iki enzimi üreten genlere, promotor adı verilen ve o genlerin nerede ne zaman ve ne kadar çalışması gerektiğini belirleyen DNA parçaları eklendi. Seçilen promotor dizilimleri, aktarılan genlerin pirinç tohumunda çalışması emrini taşıyordu. Fiton sentez geni eklendiğinde GGPP, fitona dönüştü. Üçüncü enzim bir bakteriden geldi. Fiton desaturaz enzimini kodlayan bu gen eklendiğinde, ürettiği enzim fitonu likopene dönüştürdü. Bundan sonra eklenen gen yine nergisten yalıtıldı. Likopen siklaz adı verilen bu enzimin faaliyeti sonucu likopen, beta karotene dönüştü. Bir diğer deyişle üçü nergisten, biri de bakteriden yalıtılan dört genin aktarılması sonucunda, pirinç tanesinde bulunan GGPP maddesi A vitamininin ön maddesi olan beta karotene dönüştürülmüş oldu. Beta karoten sarı renkli bir maddedir. Tanelerinin rengi, taşıdıkları beta karotenden dolayı sarı renk aldığı için bu transgenik pirinç "altın pirinç" olarak anılır oldu. Altın pirincin laboratuvardan pirinç tarlasına geçişi bürokratik işlemlerden dolayı uzun

bir süre aldı, ama 2004 yılının Eylül ayında ilk altın pirinç tarlası biçildi. Büyüme şartlarının daha iyi olmasından olacak, tarlada büyütülen pirinç, serada üretilenden dört kat daha fazla beta karoten üretti. Devam eden çalışmalarla yine aynı yıl Altın Pirinç 2 (*Golden Rice 2*-GR2) adı verilen bir pirinç daha elde edildi. Bu ikinci kuşak pirinç ilkine göre altı kat daha fazla beta karoten üretiyordu. Böylece dünya nüfusunun çok büyük bir bölümünün ana besin kaynağı olan pirincin zayıf yönü, tarihte ilk defa gen aktarımı ile giderilmiş ve besin değeri yükseltilmiş oluyordu.

## Altın "Yumurtlayan" Koyun

Takvimler 5 Temmuz 1996 tarihini gösteriyordu. İskoçya'nın Edinburgh şehri yakınlarında, Roslin adındaki bir kasabada küçük bir grup, insanlık tarihinde ilkler arasına geçecek bir olaya tanık olmak üzere bir aradaydı. Roslin Enstitüsü'nden Ian Wilmut'un önderliğinde ve Keith Campbell'in büyük gayretleriyle tamamlanan bir proje sonucunda, yeni bir kuzu dünyaya geliyordu. Toplananlar yörenin çiftçileri değil, bir grup bilim insanıydı. Doğacak kuzunun adı belirlenmişti: Dolly. Dolly diğer kuzulardan farklıydı, çünkü onun dünyaya gelmesi için bir koç ile koyunun çiftleşmesi gerekmemişti. Dolly'nin hayatı laboratuvarda başlamıştı. Aslında Dolly kendinden altı yaş büyük olan bir koyunun genetik kopyası, yani ikiz kardeşi olarak dünyaya gelecekti. Çünkü Dolly'yi meydana getiren genetik malzeme yani DNA, altı yaşındaki koyunun meme bezinden alınmıştı.

Bu işte en fazla emeği geçmiş olan iki isim Ian Wilmut ve Keith Campbell'dı. Dr. Campbell projenin lideri olan Ian Wilmut'tan 10 yaş daha küçüktü. Wilmut, Campbell hakkında konuşurken onun ne kadar bilgili ve tecrübeli olduğuna işaret ederek "hücrenin dilinden en iyi o anlar, hücreyi neyin harekete geçireceğini de en iyi o bilir" diyordu. İkisi birlikte çok iyi bir ekip oluşturmuşlardı. Wilmut 2006 yılında yazdığı "Dolly'den Sonra" ad-

lı kitabında ne kendisinin ne de Campbell'in düzenli olduklarını, ama birlikte çok büyük şeyler başardıklarını yazacaktı. Kader bu iki bilim insanını Roslin kasabasındaki Roslin Enstitüsü'nde bir araya getirmişti. Dolly projesinden birkaç yıl önce aralarında klonlama senaryoları yazıyor, işe giderken bu senaryolar üzerinde konuşuyorlardı. Her ikisi de "kendi dünyalarında" yaşamayı tercih eden kişilerdi. İskoçya'nın sakin ve geniş topraklarında doğayla baş başa yaşamak tam onlara göreydi.

Roslin kasabasının etrafını saran ve çoğu dokunulmamış tepelerin güzelliğini, İskoçya'nın meşhur ince uzun göllerinden biri tamamlıyordu. Yakındaki tepelerden birinde inşa edilmiş olan tarihi bir şato, önünde alabildiğine uzanan ovaya bakıyordu. Bu uçsuz bucaksız ve insansız alanlar Wilmut ve Campbell için huzur vericiydi. Çocuk yetiştirmek için de çok uygun bir ortamdı. Roslin büyük şehrin tehlikelerinden ve çılgınlıklarından uzak, sakin bir hayat sağlamıştı onlara. İşe gelince, durum biraz farklıydı. Dolly ile elde ettikleri başarıya henüz ulaşmadıkları dönemlerde ne Wilmut ne de Campbell aradıklarını tam bulabilmişler, hatta bir ara her ikisi de Roslin Enstitüsü'nden ayrılmayı düşünmüşlerdi. Bununla birlikte, Roslin'deki rahat hayat tarzı orada daha uzun kalmalarında etkin olmuştu.

Wilmut, canlı oluşumunun ilk devreleri ile ilgileniyordu, bilimsel tanımı ile o bir embriyologdu. Campbell ise hücre biyolojisinde uzmandı. Bu iki bilim insanı bilgi ve tecrübelerini bir araya getirince, kendilerine büyük ihtimalle Nobel Ödülü kazandıracak olan çalışmayı gerçekleştirdiler.

Aslında ilk aşamada hedefleri klon elde etmek değil, koyunlarda çekirdek naklini gerçekleştirmekti. Eğer hücrenin çekirdeğini bir hücreden diğerine başarı ile nakledebilirlerse önce nakledecekleri çekirdekteki genetik malzemede arzu ettikleri değişiklikleri yapacak, daha sonra bu tek çekirdekten tüm bir koyunu elde edebileceklerdi; böylece genetik yapısı istenildiği gibi değiştirilmiş olan koyunlar üretebileceklerdi. Her ikisi de bunu başarmaları halinde bir çığır açacaklarının farkındaydı. Ancak bu tekniğin uygulama alanlarını düşündüklerinde, ister istemez

insanlara uygulanması ihtimalini de göz önüne almak zorundalardı. Arada bir bu ihtimal üzerinde de konuşuyorlardı.

Projede anahtar rol oynamış olan Keith Campbell'i, doktora çalışmalarımı yaptığım sırada verdiği bir seminerde dinleme fırsatım olmuştu. Yaptığı işten zevk aldığı, semineri heyecanla vermesinden belliydi. Mizah yeteneği de güçlüydü. Herkesi güldüren bir espri ile, tarihin ilk klonuna neden Dolly ismini verdiklerini açıkladığını hatırlıyorum. Dolly, ismini Amerikalı country müzik sanatçısı Dolly Parton'dan almıştı. Yıllardır zirvede kalmayı başarmış olan bu sanatçıyı görmüş olanlar, minyon yapısı ve kısa boyuna rağmen oldukça iri göğüslü olduğunu da bilirler. Dolly'nin genetik malzemesi de altı yaşındaki koyunun meme dokusundan elde edilmişti. Campbell ve arkadaşları Dolly ismini seçmekle başarılı birer bilim insanı olmalarının yanı sıra güçlü bir mizah yeteneğine sahip olduklarını da sergiliyorlardı.

Dünya kamuoyu ilk klon olarak Dolly'yi tanıdı. Gerçekte Dolly'den önce de başarı ile sonuçlanan klonlama girişimleri olmuştu. Özellikle Campbell'ın gayretleri ile gerçekleşen bu klonlamalar sonucunda Megan ve Morag adında iki klon bile elde edilmişti. Megan ve Morag'ın dünyaya gelişlerini bilim dünyasına açıklayan makalenin ilk yazarı Campbell'dı. Bilim insanları için yayımlanacak makalede ilk yazar olmak çok önemlidir. Çünkü çalışmanın büyük kısmı, istisnasız makalenin ilk yazarı tarafından gerçekleştirilir.

Wilmut ile Campbell ilk yayında Wilmut'un, Dolly'nin klonlanmasının yer aldığı ikinci yayında ise Campbell'ın ilk yazar olmasına karar vermişlerdi. Nedendir bilinmez, Megan ve Morag ilk klonlar olmalarına rağmen medyanın dikkatini pek çekmediler; dikkati çeken Dolly oldu. Dolly 5 Temmuz 1996'da dünyaya gelmesine rağmen doğumu basından altı ay gibi uzun bir süre gizli tutuldu; ta ki Şubat 1997'de haber basına sızana kadar. Haberin yayımlanması ile bir anda bütün dünya Dolly'nin doğum haberi ile çalkalandı. Takip eden haftalar ve aylarda Dolly pek çok Hollywood oyuncusunun bile göremediği ilgiyi gördü; fotoğrafları gazetelerin, magazin dergilerinin ön sayfalarında yayımlandı.

Şimdi de Keith Campbell ve arkadaşlarının Dolly'yi nasıl oluşturduğuna yakından bakalım.

## Altı Yıl Sonra Gelen İkiz

Dolly'nin oluşturulması için önce klonu yani ikizi olduğu altı yaşındaki koyunun meme dokusundan bir hücre aldılar. Bu hücrenin çekirdeğini çıkararak, çekirdeği alınmış bir yumurta hücresine aktardılar. Bu yumurta hücresi hormonla muamele edilmiş bir koyundan geliyordu. Bildiğiniz gibi, doğal yollardan dünyaya gelen memeli hayvanlarda, babadan gelen sperm ile annenin yumurtasının birleşmesi hayatın başlangıcını oluşturur. Spermde ve yumurtada kromozom sayısı yarıya inmiştir, fakat birleşmeleri ile kromozom sayısı tekrar o türe ait normal sayıya ulaşır. Hatırlayacağınız gibi insan vücut hücrelerinin her birinde 46 kromozom vardır. Spermde ve yumurta buna istisnadır, çünkü onlarda kromozom sayısı 23'tür. Sperm ve yumurtanın birleşmesi ile kromozom sayısı tekrar 46 olur. Koyunun genetik malzemesi 54 kromozomdan oluşur, dolayısıyla koyun spermi ve yumurtası 27'şer kromozom taşır. Fakat koyunun vücut hücrelerinden her biri (meme dokusu hücreleri gibi) 54 kromozomludur. Meme dokusu hücresinin çekirdeği, çekirdeği çıkarılmış yumurta hücresine aktarılınca ortaya çıkan tek hücre, genetik açıdan yumurtanın ve spermin birleşmesiyle ortaya çıkan tek hücreli embriyoya denktir.

Doğal çiftleşme sonrası milyonlarca sperm içinden yalnızca biri yumurtaya girmeyi başarır. Şampiyon spermin yumurtaya girişi, yeni canlıyı oluşturacak olaylar dizisinin başlangıcı için de bir kıvılcımdır aslında. Ian Wilmut ve arkadaşları Dolly'yi üretirken sperm kullanmadıkları için, spermin bu işlevini yerine getirecek bir kıvılcıma ihtiyaçları olduğunun farkındaydılar. Yaptıkları çalışmalar sonucunda, çekirdek aktarımı sırasında zayıf bir elektrik şoku vermenin bu işlevi yerine getirdiğini keşfettiler. Dolly'nin hayatı da işte böyle başladı; çekirdeği alınmış yumurta hücresi ile meme dokusundan alınan hücrenin kaynaşması, bir elektrik şoku ile sağlandı. Elektrik şoku kısa bir süre için hem

yumurta hücresi hem de meme bezinden gelen hücrenin zarlarında delikler açtı. Hücre kaynaşmasının gerçekleştirildiği besi ortamında bulunan kalsiyum, hücre zarında açılan bu deliklerden yumurtaya geçti. Normal çiftleşmede de spermin yumurtaya girmesi ile yumurtaya önemli miktarda kalsiyum aktarılır. Kalsiyum aktarımı, yeni canlının oluşumu ile sonuçlanacak olaylar zincirini de başlatır. Elektrik şoku ile Dolly'yi oluşturacak zincir de başlatılmış oldu. Tek hücre önce ikiye bölündü; bu iki hücre daha sonra tekrar bölünerek sayıyı dörde çıkardılar. Her defasında hücre sayısı ikiye katlanarak Dolly'nin oluşumu ile sonuçlanacak hayat serüveni de başlamış oldu. Bu ana kadar her şey laboratuvar şartlarında gelişti. Ancak Dolly uzun süre bu şartlarda bırakılamazdı. Hücre sayısını artırıp gelişimini devam ettirebilmesi için ana rahmine tutunması ve besinlerini annesinden alması gerekiyordu. Onun için taşıyıcı bir anne koyun bulundu. Bu koyun aslında gebe değildi, ama hormon enjeksiyonu sonucu karnında kuzu taşımaya hazır hale getirilmişti. Dolly, bu taşıyıcı annenin rahmine aktarıldı. Beş ay sonra, projede görev alanların yanı sıra bir grup bilim insanının da meraklı bakışları altında Dolly dünyaya geliyordu.

Ian Wilmut ve Keith Campbell'm bilim dünyasının takdirini kazanmalarının asıl nedeni, Dolly'yi ergin bir hayvandan aldıkları bir hücreden üretmiş olmalarıydı. O zamana kadar kopyalama çabalarında hep embriyodan elde edilmiş hücreler kullanılmıştı. Çünkü hayatın erken döneminde embriyodan alınan hücreler henüz başkalaşıma uğramamıştır. Ian Wilmut ve Keith Campbell kopyalama işini, yetişkin bir koyunun meme dokusundan aldıkları bir hücre ile gerçekleştirmişlerdi. Embriyonik hücreler



Dolly ve kuzusu Bonnie

yerine başkalaşımlarını tamamlamış doku hücrelerinden tüm bir canlının meydana getirilmiş olması, bilimsel açıdan büyük bir keşifti. Çünkü o zamana kadar kabul edilen görüş, vücutta bulunan her tür hücrenin, hayatın başlangıcında henüz başkalaşıma uğramamış olan embriyonik hücrelerden elde edilebileceği, bu hücreler başkalaştıktan sonra bu yeteneklerini yitirdikleri şeklindeydi. Bu nedenle ergin hayvanlardan elde edilecek hücreler klonlama için kullanılamazdı. Bu görüş, Ian Wilmut ve Keith Campbell'ın çalışmaları ile çürütülmüş oldu. Çünkü başkalaşımını tamamlamış olan ve meme dokusu haline gelmiş hücreden elde edilen genetik materyal ile yepyeni bir kopya elde edilmişti. Yetişkin koyunun meme dokusundan alınan hücrenin çekirdeğindeki genetik bilgi, yumurtaya aktarıldıktan sonra, mucizevi bir şekilde tüm bir canlıyı oluşturmak üzere yeniden programlanmıştı. Bunun bir anlamı da yumurtada bulunan ve çekirdekteki genetik materyal dışında kalan moleküllerin, yeni canlının oluşumunda çok önemli roller oynadığıydı.

Dolly'nin elde edilmesi, aslında göründüğü kadar kolay olmadı. Ian Wilmut 23 yıllık kariyerini klonlama konusuna adamıştı. Ekibi ile birlikte Dolly'yi elde edinceye kadar aynı işlemi tam 277 defa tekrarlamak durumunda kaldılar. En son denemede ürettikleri klonları, 13 farklı taşıyıcı koyuna aktardılar. Bunlardan sadece biri gebe kalıp Dolly'yi doğurdu. Dolly'nin doğumu ile Ian Wilmut ve Keith Campbell adları da tarihin sayfalarında ilkler arasına yerleşti.

Dolly'nin dünyaya gelmesi ile klonlama günlük konuşmalara da konu oldu. Gazete ve dergiler kısa bir süre için Dolly hakkında haberler ve yorumlarla dolup taştı. Ian Wilmut bir anda dünyanın hemen her yerinde televizyonların gözde konuğu haline geldi. Dolly'nin doğumu ile insanların hayal gücü de çalışmaya başladı. Eğer koyun kopyalanabiliyorsa diğer hayvanlar da kopyalanabilirdi. Örneğin, çok iyi süt veren inekler kopyalanıp mükemmel bir sürü oluşturulabilir veya çok hızlı koşan atların kopyaları üretilerek şampiyon atlar elde edilebilirdi. Soyu tükenmeye yüz tutmuş hayvanlar klonlanarak nesillerinin tükenmesi ön-

lenebilirdi. Belki de binlerce yıl önce yaşamış ve nesli tükenmiş hayvanlar klonlanarak geri getirilebilir, insanların bile kopyaları yapılabilirdi.

Geliştirdiği tekniğin insanların klonlanması için de kullanılabileceğini öngörmüş olan Ian Wilmut, katıldığı röportajlarda insan klonlamada değil ancak insanların tedavisi için kullanılabilecek olan bu tekniğin, genetik bozuklukların düzeltilmesinde etkili olacağını her fırsatta dile getirdi. Dolly'den sonra diğer memeli hayvanların klonlanması için uzun bir sürenin geçmesi gerekmedi. Kısa bir süre sonra keçi, kedi, katır, fare, tavşan ve soyu tükenmeye yüz tutmuş hayvanlar klonlanmaya başlamıştı bile.

## Dolly'nin Hayat Hikâyesi

Özellikle Ian Wilmut'un sessiz ve sakin geçmekte olan hayatını bir anda değiştiren, aralarında ABD Başkanı ve İngiltere Kraliçesi'nin de bulunduğu çok sayıda liderle buluşmasına vesile olan Dolly şöhretinden habersiz, son derece sakin bir hayat sürdürüyordu. Kendinden önce klonlanmış olan Megan ve Morag ile aynı ağılı paylaştı. Onları kaçırmak isteyenler veya onlara zarar vermek ve hatta ortadan kaldırmak isteyen dinci fanatikler olabileceği düşüncesi ile tarihin ilk klonları, maalesef ha-



Tarihte ilk defa sığır ve domuzu klonlayan
Dr. Randy Prather ile seminer sonrası konuşurken

yatlarını merada koşarak, değişik çiçekler ve otların tadına bakarak değil ağılda, onlar için özel olarak düzenlenmiş diyetlerle beslenerek geçirdiler. Dolly, doğal yollarla dünyaya gelmiş olan yaşıtlarından çok daha uzun süre hayatta kaldı. Çünkü genelde koyunlar besiden sonra dokuz aylık olunca kesimhaneye gönderilir. Dolly'ye özenle bakıldı, besin gücü yüksek yemler verildi; gördüğü özel muamele nedeniyle Dolly obezler sınıfına bile girdi. Bir süre, şişmanlığını kontrol altına alacak özel diyetlerle beslendi. Sonuçta o da diğer koyunlar gibi normal bir hayat sürüyordu. Bir ara, bilim çevrelerinde her nedense Dolly'nin kısır olduğu dedikoduları yayılmaya başladı. Bu dedikoduları yalanlayan yine Dolly'nin kendisi olacaktı. Dolly 1998 yılı Nisan ayında, David adında ve yine aynı ırktan yani Welsh dağ koyunu ırkından bir koçla çiftleşerek Booni adında dişi bir kuzu dünyaya getirdi. Tamamen doğal yollarla dünyaya gelen Booni'den sonra Dolly 1999 yılında yine doğal yollarla ikinci ve üçüncü kuzularını da doğurdu. Hayatı boyunca Dolly'nin altı kuzusu oldu. Onlar da diğer koyunlardan farksız olarak, son derece normal bir hayat sürdüler.

2003 yılının Şubat ayında Dolly öksürmeye ve solunum sorunları yaşamaya başladı. Dolly'nin hastalanması, o güne kadar şüpheli yaklaşılan klonlama işleminin zararlı etkilerinin olup olmadığı sorularına iyice ciddiyet kazandırdı. Ancak Dolly'nin hastalığının klonlamanın bir yan etkisinden mi, yoksa hayatını ağılda geçirmiş olmasından mı kaynaklandığını maalesef hiçbir zaman öğrenemeyeceğiz. Belki de kırda bayırda koşup oynayabilseydi, doğanın cömertliğinin eseri olan çeşit çeşit otlarla ve çiçeklerle beslenmiş olsaydı, hayatı daha uzun olabilirdi.

İlk muayenede, Dolly'nin hastalığının "pulmoner adenomatoz" olduğundan şüphelenildi. Bu hastalık daha çok yetişkin koyunlarda görülür. Akciğerde tümör oluşumu ve yayılması ile koyunlar nefes alma zorluğu çeker, ağırlık kaybeder ve birkaç ay gibi kısa bir süre içinde tümör ve akciğer iltihabından dolayı hayatlarını kaybederler. Hastalık etkeni, aynı adı taşıyan bir virüstür.

Normal akciğerlerde, alveollerin hava ile temas eden yüzünde (akciğer epiteli), normal işlevlerin korunması amacı ile bir sıvı salgılanır. Virüs, akciğer epitelini oluşturan bu hücreleri enfekte eder; hücrenin içine girdikten sonra onun proteinlerini kullanarak yeni virüsler oluşturmaya başlar. Bunun için hücre bölünmesini kontrol altında tutan mekanizmayı rehin alır, bu da hücrelerin çoğalmasını hızlandırır. Oluşan yeni virüsler ilk bulaştıkları hücreden ayrılır ve komşu hücrelere geçer. Böylece bir yandan hücre sayısı, diğer yandan yeni hücrelerde üretilen virüs sayısı artar. Sayıları artan hücrelerle birlikte, doğal olarak salgılanan akciğer sıvısının miktarı da artar. Hem kanser hem de bu fazla sıvının birikimi, solunumun giderek güçleşmesine neden olur.

Dolly ilerleyen akciğer hastalığına yenik düştü ve ölümü 14 Şubat 2003 tarihinde basına ilan edildi.

Dolly'nin ölüm haberi üzerine klonlamaya karşı olan gruplar, ölümünün normal olmadığını, klon olduğu için yaşamının erken yaşta son bulduğunu ileri sürdüler. Bu tezlerini dayandırdıkları gerçek, Dolly'nin genetik malzemesinin ergen bir koyundan alınmış olmasıydı. Onlara göre yaşlı bir hücreden çıkarılan çekirdek ve genetik malzeme de yaşlı olacak, meydana gelen canlının hayatı da normalden daha kısa sürecekti. Keith Campbell'ın kendi konuşmasında, bu tezi doğrulayacak yeterli verileri olmadığını söylediğini hatırlıyorum. Bununla birlikte, konunun bilimsel temele dayanması için çok sayıda klon üretilmesi ve yaşamları takip edilerek klon olmalarına bağlı herhangi bir anormallik taşıyıp taşımadıklarının belirlenmesi gerekiyor. Bu konuda en geniş çaplı çalışma farelerle gerçekleştirildi. Japonya'da yapılan bu çalışmada 12 fare klonu değerlendirildi ve bunlardan 10'unun, muhtemelen akciğer iltihabı veya karaciğer hastalığı nedeniyle ortalama fare ömrü olan 800 günden daha kısa bir sürede yasama veda ettikleri bulundu. Ancak doğum sırasında veya hemen sonra görülen sağlık sorunlarının yaşam süresini etkileyeceği de belirlendi. Çünkü bir başka araştırma grubu, klon farelerin yavrularının hiçbir sağlık sorunu olmadığını bildiriyordu. Pek çok konuda olduğu gibi bu konuda da daha kesin

hükümler verebilmemiz için, çok daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyacımız var.

Dolly'nin doğumundan 11 yıl sonra, 2007 yılı sonbaharında, İstanbul Üniversitesi'nden bir grup bilim insanı "Oyalı" adlı kuzunun doğumunu basına duyurdu. Sema Birler'in liderliğinde, Dolly'nin elde edilmesinde kullanılan yöntemin uygulandığı üç yıllık bir çalışma sonucunda, Trakya bölgesinde yetişen yerli bir koyunun klonu elde edildi. Oyalı, ülkemizde üretilen ilk klon olarak tarihe geçti.

## Klonlama Aslında O Kadar Yeni Değil

Dolly'nin klonlanması kamuoyunda yepyeni bir teknoloji olarak algılandı. Ancak bilim çevreleri, özellikle gelişim biyolojisi dalında çalışan bilim insanları ve hatta bir grup çiftçi için klonlama konusu hiç de yeni bir olay değildi.

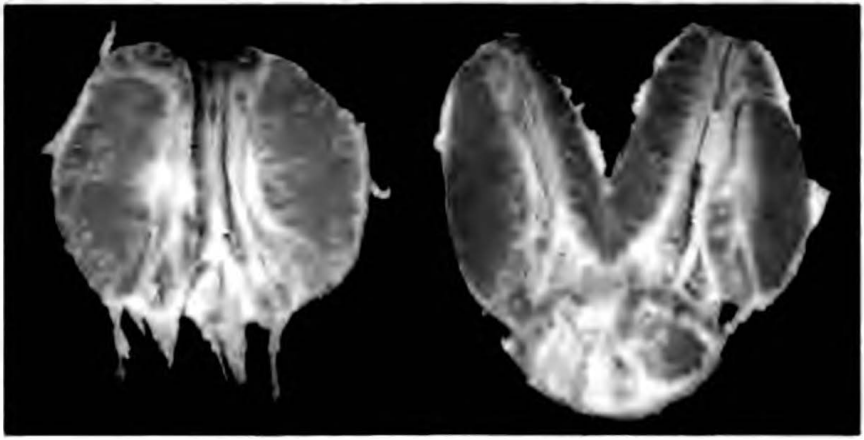
Klonlamanın tarihine bir göz atacak olursak, bunun aslında tarımda yıllardır uygulanan bir teknik olduğunu görürüz. Aradaki tek fark, klonlamanın çoğunlukla sadece bitkiler üzerinde uygulanagelmiş olmasıdır. Çiftçiler için, elde edecekleri ürünün istedikleri özellikleri taşıması ekonomik açıdan son derece önemlidir. Örneğin çiçek üreticisi bir çiftçi için renk, şekil ve büyüklük açısından birbirinin aynı çiçekler üretmek ana hedeftir. Bununla beraber her çiftçi, tohumdan üretilen çiçeklerin değişik şekilde ve büyüklükte olacağını bilir. Bu nedenledir ki çiftçiler uzun yıllar boyu, arzu edilen özelliklere sahip ürünler elde etmenin yollarını aramışlardır. İşte bu gayretlerin sonucunda, günümüzde çok sayıda klon bitki ürünü pazar ve marketlerin tezgâhlarını süslemektedir. Bir örnekle bitkilerde klonlamanın nasıl yapıldığına kısaca bir göz atalım. Çiçek üreticisi bir çiftçi, diyelim krizantem çiçeği üreticisi, istediği özelliklere sahip tek bir krizantem bitkisinin hücrelerini kullanarak, o bitkinin kopyası olan binlerce çiçeği kısa sürede üretebilir. Bunun için önce o bitkiden elde ettiği küçük yaprak parçacıklarını serasının bir köşesinde büyütür. Her bir canlıyı meydana getiren bütün genetik bilgi o canlının her bir hücresinin çekirdeğinde kod-

lu olduğu için, ana bitkiden elde edilen her hücrede, onun kopyasını oluşturacak gerekli tüm genetik bilgi mevcuttur. Bu hücreler kontrollü şartlar altında ve küçük deney tüpleri içinde büyütülür. Deney tüplerinde, özel besi ortamlarında bir grup hücre olarak başlayan krizantem çiçekleri bir süre sonra kök ve gövde oluşturarak seralardaki yataklara taşınacak yapıya ulaşır. Bu çiçekler tek bir bitkinin kopyası oldukları için büyüme ve fiziksel özellikleri bakımından birbirlerinin tıpatıp aynıdır. Böylece üretici, haftalarca bekleyip ne tür çiçeklerin ortaya çıkacağını merak etmek yerine, elde edeceği çiçeklerin yapılarını ve özelliklerini daha başlangıçtan belirlemiş olur. Klonlama yoluyla üretimin çiftçi için bir diğer avantajı da, başlangıçta küçük bir odadaki raflarda binlerce bitki kültürü yapabilmesi, yani elindeki tarım alanını en etkin şekilde kullanabilmesidir.

Çiçeklerde elde edilen başarıyı gören diğer çiftçiler, aynı tekniği önemli bazı tarım ürünlerine de uyguladılar. Örneğin lezzetli bir elma çeşidi olan *Cox Orange Pippin* "ilk" ağaçtan elde edilen çeliklerin yetiştirilmesi ile üretilmeye başlandı. Bugün ABD'de piyasada satılan bütün Cox Orange Pippin elmaları bu ilk ağacın klonlarından yetişmektedir. ABD'nin patates eyaleti olarak bilinen Idaho'da üretilen patateslerin hepsi, aslında parmakla sayılacak kadar az sayıdaki "ilk" patateslerden elde edilmiş klonlardır. Çünkü patates yetiştiricileri, tohum olarak kullanacakları patatesi önce çok sayıda küçük parçaya ayırır, sonra bu küçük parçaların her birini tohum olarak kullanır. Hasat zamanı her bir küçük parçadan çok sayıda patates yumrusu elde edilir. Her yıl, bir önceki yılda elde edilen patatesler tohum olarak kullanıldığı için, başlangıçta sayıları birkaç olan bu "ilk" patatesler çok kısa sürede yetiştirilen bütün patateslerin atası haline gelmiştir.

Güney Kaliforniya'da yetiştirilen *navel* portakalları da (göbekli portakal) yine tek bir ağacın klonu olan ağaçlardan elde edilmektedir. İlginç olanı ise o "ilk" portakal ağacının hâlâ hayatta olması ve verimliliğini sürdürmesidir.

1820 yılında Brezilya'da, bir manastırın bahçesinde yetişen bir ağacın meyvelerinin farklı olduğu dikkati çeker. Tamamen



Klon portakallar

şansa bağlı olarak bu ağacın DNA'sında bir mutasyon meydana gelmiş ve portakalın içinde ona yapışık ve ikizi gibi ikinci bir küçük portakal oluşmuştur. Yine aynı mutasyonun eseri olarak bu portakallar çekirdeksizdir. Çekirdek olmayınca tohumla üretmek söz konusu olmadığı için bu portakalı üretmenin tek yolu, bu ağaçtan fide elde etmek ve onlardan yeni ağaçlar üretmek, yani ağacın klonlarını elde etmektir. 1870 yılında bu ilk ağaçtan iki fide Kaliforniya Eyaletinin Riverside kasabasına getirilip dikilir. Böylece çekirdeksiz portakal Kuzey Amerika'da da üretilmeye başlanır. Günümüzde yediğimiz *navel* portakallarının tamamı, işte bu ilk ağaçların klonlarından elde edilmektedir.

## Felakete Davetiye mi?

Bu örnekler klonlamanın tarımda uygulanmasının insanoğlu için ne kadar büyük avantajlar sağladığını göstermektedir. Ancak klonlama, bu büyük avantajlar yanında, maalesef o ölçüde büyük sakıncaları da beraberinde getirmiştir. Özellikle beslenmemizde önemli yer tutan bazı besin kaynaklarının klonlama ile üretilmesi, büyük bir tehlikeyi de beraberinde getirir. Çünkü tek bir bitkiyi öldürecek bir zararlının ortaya çıkması, çok kısa bir sürede bütün klonların da ortadan kalkması anlamına gelecektir. Nitekim böyle bir felaket 1840'lı yıllarda İrlanda'da yaşandı. "İrlanda patates kıtlığı" olarak tarihe geçen bu felaketin nedeni, patates bitkisini tah-



Patates fidesi

rip eden bir mantar *(Phytophthora infestans)* hastalığıydı. O günlerde patates, İrlanda mutfağının vazgeçilmez parçası, çiftçilerin en önemli gelir ve özellikle fakir halkın başlıca besin kaynağıydı. İrlandalı çiftçi, patatesi klonlama yöntemiyle üretiyordu. 1845 yılında ortaya çıkan "patates mantarı" tarlaları tahrip etmeye başladı. Mantar, çok kısa sürede ülke çapında yayıldı ve bütün patates tarlalarını mahvetti. Tek besin kaynağı patates olan fakir halk, yiyebileceği tek bir patates bulabilmek için günlerce tarlaları kazdı, fakat açılan her çukurda patates yerine çürümüş yumrular bulunuyordu. En önemli besin kaynağı ortadan kalkan yüz binlerce insan açlığın pençesine düştü. Birkaç yıl gibi kısa bir süre içinde bir milyondan fazla İrlandalı açlığın kurbanı oldu. Bu büyük felaketin ana nedeni, üretilen patateslerin sınırlı bir kaynaktan gelmesi nedeni ile "genetik çeşitlilikten" yoksun kalmış olması ve aralarında mantara karşı dirençli çeşitlerin bulunmamasıydı. Açlıkla başlayan felakete kolera gibi hastalıklar da eklenince insan kaybı astronomik rakamlara ulaştı. Mantarın yanı sıra o günlerin İrlandasının politik, sosyal, ekonomik ve iklimsel şartlarının da bu durumda önemli rol oynadığını belirtmek gerekir. Bu nedenledir ki, günümüzde bile bu konu tarihçiler arasında hararetli tartışmalar doğurmaya devam etmektedir.

## Genetik Çeşitlilik

Canlılardaki genetik çeşitlilik, tehdit edici şartlara rağmen onların milyonlarca yıl varlıklarını korumalarını sağlamıştır. Belli genetik yapılar, bulundukları organizmayı kötü çevre şartlarına karşı dirençli kılarken, diğer bir kısım yapılar da canlının değişen çevre şartları altında ilelebet yok olmasına neden olmuştur.

Belli bir ırk veya türün üyeleri arasındaki genetik farklılık ne kadar fazla olursa, o türün uzun süreli varlığı da o kadar garanti altına alınmış olacaktır. Çünkü tehdit edici faktörler söz konusu topluluğun sadece belli bir kısmını etkileyip ortadan kaldırırken, aynı topluluk içinde genetik yapıları farklı olan bir diğer grup da etkilenmeyip hayatta kalacak, hayatta kalanlar daha sonraki nesilleri meydana getireceklerinden, o ırk veya türün devamı da sağlanmış olacaktır. Genetik yapıdaki çeşitlilik azaldıkça ortadan kalkma tehlikesi de artar. İrlanda'daki patates kıtlığı, üretilen patateslerdeki genetik çeşitliliğin aşırı derecede daralmış olmasının bir sonucuydu. Bu felaketin ardından çiftçiler, geleceği de hesaba katarak, kullandıkları tohumluk patateslerin çeşitliliğini artırdılar.

Yukarıda bahsettiğim değişik örneklerde de görüleceği üzere, genetik zenginliği korumamız, gelecek nesillere devraldığımız gibi zengin bir dünya bırakmamız için bir zorunluluktur. Çok sayıda bitki ve hayvan türünün ana vatanı olan ülkemiz, onlarca kuş türüne barınak olan Kuş Cenneti gibi beldeleri ile, genetik çeşitliliğin kaynaklarından biridir. Bir yandan ekonomik değeri olan bitki ve hayvanlar yetiştirirken, diğer yandan da ekonomik değeri olmayan, fakat genetik çeşitliliğin unsurları olan bitki ve hayvan türlerini korumamız, yerküremizin ve türümüzün devamlılığı açısından hayati önem taşımaktadır.



## Klonlamaya ve Transgenik Organizmalara Karşı Olanlar

Potansiyel faydalarına rağmen, dünya genelinde hemen hemen her ülkede gerek transgenik organizma üretimine, gerekse klonlamaya karşı çıkanlar bu tekniklerin ortaya çıkarabileceği tehlikeler üzerinde durmaktadır. İleri sürülen görüşlerden bazıları son derece geçerlidir. Örneğin transgenik bitkilerin doğada yetiştirilmesi durumunda, aktarılan genlerin bir şekilde yabani bitkilere geçmesi önemli sorunlar doğurabilecektir. Zirai mücadele-

nin önemli bir kısmını oluşturan yabani ot mücadelesi, böyle bir durumda çok daha büyük bir sorun haline gelecektir. Diğer yandan ekonomik değeri olan zirai ürünlerde Bt zehrinin çok yaygın olarak kullanılması, bu zehre direnci olan böceklerin ortaya çıkma ihtimalini de artırmaktadır. Çünkü genetik yapısında şansa bağlı olarak ortaya çıkacak bir mutasyonla Bt'ye karşı direnç kazanacak bir böcek, diğer böcekler ortadan kalkarken çok kısa sürede geniş alanlara yayılabilecektir. Böyle bir ihtimali önlemek için, gelişmiş ülkelerde çiftçilerin ekim alanlarının en az % 20'sinde transgenik olmayan ürünler yetiştirmeleri kanuni bir zorunluluktur. Bu zorunluluğun arkasındaki düşünce, Bt gibi genlerin ürünlerine hassas olan böceklerin devamlılığını sağlayarak direnç sorununu en aza indirmektir.



Transgenik bitkiler ve ürünler

Altın pirinç ile ilgili olarak ileri sürülen tartışma, bu pirinçlerin yeterince A vitamini üretip üretmeyeceğinin bilinmediği ve ayrıca sorunun daha büyük sosyal ve ekonomik boyutlarının da olduğu, bu nedenle sadece pirinçte beta karoten miktarının artırılması ile beslenme sorununun çözüleceği fikrinin gerçekçi olmadığı şeklindeydi.

Hayvanlarda klonlamaya karşı çıkanların öne sürdükleri gerçeklerden biri, çekirdeği çıkarılmış yumurtanın mitokondrilerinin, yeni oluşacak canlıda yer alacak olmasıdır. Hücrenin enerji santralleri olan mitokondriler, çekirdek DNA'sından farklı olarak kendi genetik malzemelerini taşırlar. Bu görüşün savunucuları, klonlama sonucu yeni bir kopya meydana gelse bile, mitokondri DNA'sı ile çekirdek DNA'sı arasındaki fark nedeni ile organ naklindekine benzer bir uyuşmazlık sorununun ortaya çıkacağını ileri sürmektedir. Teorik olarak böyle bir olasılık olmakla birlikte, sorunun ger-

çekten ortaya çıkıp çıkmayacağı sorusu, ancak hayvanlar üzerinde yapılacak klonlamalar ile kesinliğe kavuşacaktır.

Klonlama, birbirinden tamamen farklı iki amaçla gerçekleştirilebilir. Bunlardan biri, Dolly örneğinde olduğu gibi var olan bir canlının kopyasının yapılmasıdır. İlk uygulama sınırlı sayıdaki ferdi veya organizmayı ilgilendirirken klonlamanın ikinci uygulama alanı kitleleri etkileyecek güce sahiptir; o da klonlamanın tıbbi amaçlarla kullanılmasıdır.

## Tıbbi Klonlama

İkinci uygulama olan "tıbbi klonlamanın" amacı, hastalıkların tedavisidir. Türkiye'de yaşayan her üç kişiden biri, hayatının herhangi bir döneminde, tıbbi klonlama ile tedavisi mümkün olacak hastalıklardan birine yakalanacaktır; eklem iltihabı, Parkinson, şeker hastalığı (diyabet) ve omurilik zedelenmeleri listenin ilk maddelerini oluşturur.

"Rejeneratif (yenileyici) tıp" adı verilen bu uygulamada, klonlama yöntemleri ile elde edilen ve yaklaşık 100 hücrelik bir büyüklüğe ulaşan embriyodan elde edilecek kök hücreler, ihtiyaç duyulan dokuların tamirinde kullanılacaktır. Kök hücrelerin vücudumuzu oluşturan 200'ü aşkın hücre tipinden her birine dönüşebilme özelliği olduğunu "Kök Hücreler" bölümünde detaylı olarak okuyacaksınız. Başlangıçta birbirinin tıpatıp aynı olan bu hücrelerin ne tür bir programın eseri olarak farklılaşıp son hallerini aldıkları konusunu tamamen çözememiş olmamıza rağmen, her geçen gün bu konudaki bilgimiz artıyor. Moleküler yaşam bilimlerindeki ilerlemelerle bu programlar hakkında ipuçları elde etmeye başladık. Bu bilgiyi tamamen deşifre ettiğimizde, hasta veya zedelenmiş dokunun yerine yenisini koyabilecek güce de ulaşmış olacağız.

"Kök Hücreler" bölümünde bu konuyu daha detaylı olarak irdeleyeceğiz. Klonlama henüz çok yeni olduğu için, yakın bir gelecekte teknolojik zorlukların üstesinden gelinecek ve daha yaygın olarak uygulanmaya başlanacaktır. Elbette konunun çok önemli olan etik yönünün de dikkate alınması gerekmektedir. Bu kitabın yazarı, bu olağanüstü teknolojinin insanların klon-

lanmasında kullanılmaması ve sadece rejeneratif tıpta kullanılması görüşünü desteklemektedir.

## İnsan Klonlamak

Tarihin her döneminde görüldüğü gibi gelecekte de çılgın fikirler peşinde koşacak insanlar olacak, bu nedenle er veya geç insan klonlanmasına kalkışılacaktır. Ancak şurası hiçbir zaman unutulmamalıdır ki bir insanın klonu, o insanın bir ikiz kardeşinin olması demektir. İkizlerle klonlar arasındaki fark, ikizlerin birkaç dakika veya saat arayla dünyaya gelmeleri, ancak klonların aylar veya yıllar sonra dünyaya gelecek olmasıdır. Tek yumurta ikizleri genetik açıdan birbirlerinin tıpatıp aynıdır. Buna rağmen daha bebeklik döneminde bile ikizler arasında çok büyük farklılıklar olduğu anne ve baba tarafından hemen fark edilir. Tek yumurta ikizleri üzerinde yapılan genetik çalışmalar, aradan geçen yıllar içinde ikizlerin genlerinin çalışma biçiminde de farklılıklar olduğunu göstermiştir. "Genlerle Çevrenin Dansı" bölümünde de okuyacağınız gibi, DNA'da kodlu bilginin ortaya çıkmasında çevrenin önemli düzeyde etkisi vardır. Dolayısıyla birey, fiziki açıdan klonu olduğu kişiye benzese bile ikizler örneğinde olduğu gibi bambaşka bir kişiliğe sahip olacaktır.

Ian Wilmut ve Keith Campbell'ın Dolly'yi elde edebilmiş olmaları, yetişkin bir hücredeki genetik malzemenin yumurtaya aktarılması halinde yepyeni bir canlıyı meydana getirmek üzere yeniden programlandığını ispatlamaktadır. Şimdiye kadar elde edilen veriler bu yeniden programlanmayı sağlayan moleküllerin, yumurta hücresinde depolanmış olduğunu göstermektedir. O halde eğer yumurtadaki bu etkenlerin neler olduğunu tespit edebilirsek, yumurtaya ihtiyaç duymadan herhangi bir yetişkin hücreyi alıp onu yeniden programlayarak kök hücrelere dönüştürebiliriz. Bu tespitin gerçekleşmesi ise sadece zaman meselesidir. Bu bilgiye ulaşıldıktan sonra, kök hücrelerin elde edilmesi için embriyo kullanılmasına, dolayısıyla o embriyonun yok edilmesine artık gerek kalmayacağından etik tartışmaların da sona ereceği kanaatindeyim.

VIII. Bölüm

# Duyguların Molekülleri

Hakan'ın 18 yıldır alışık olduğu, bildiği kişiliği sanki kendini terk etmeye başlamıştı. Lise son sınıftaydı. Diğer sınıf arkadaşları gibi son birkaç yılını üniversite sınavına hazırlanarak geçirmişti. Haftasonları dershaneye gidiyordu. İdeali bir gün genetik mühendisi olmak ve tedavisi olmayan hastalıklara tedavi geliştirmekti. Örneklerini hemen hemen her gün gazetelerde okuduğu bilimsel bulgulardan birinin altına kendi imzasını koyacağı gün, onun hayatının en mutlu günü olacaktı. Bu hayallerle, büyük bir azim ve inançla kendini sınav hazırlıklarına vermişti.

Hakan, özellikle matematik ve fizikte başarılı bir öğrenciydi. Dershanede yapılan deneme sınavlarında hep yüksek puan almış, bu nedenle hem dershane hem de okuldaki sınıf arkadaşlarının ve öğretmenlerinin ilgisini çekmişti. Kendisi dışında herkes, istediği bölümü kazanacak puanı alacağına emindi. O da

buna inanmak istiyordu, ancak kaderinin birkaç saatlik tek bir sınavla belirleneceğini düşünüp, arada bir ümitsizliğe kapılmaktan kendini alamıyordu. Arkadaşları ile bir araya geldiğinde sohbetleri genellikle sınav etrafında yoğunlaşıyor, söz başka şeylerden açılsa da dönüp dolaşıp sonunda yine aynı konuya, üniversiteye girebilmeye geliyordu. Arkadaşları ve tanıdıkları, Hakan'ın son derece parlak bir geleceği olduğuna inanıyordu.

Lise son sınıfa başladığı o Eylül ayından itibaren, Hakan garip birtakım değişiklikler yaşamaya başlamıştı. İlk dönem başlayalı sadece iki hafta olmuştu. Hakan durup dururken tuhaf hisler içine girmeye ve var olmayan şeyleri görmeye başlamıştı. Sabah gözlerini açar açmaz dans eden garip şekiller, görüntüler algılıyordu. Ağlar ve parıltılar şeklinde ortaya çıkan bu görüntüler, görüş alanının merkezini işgal ediyordu. Aradan zaman geçtikte Hakan'daki belirtiler giderek arttı. Garip şekilleri garip sesler takip etti. Üniversiteye giriş sınavında başarı göstermesi için uzun süre belli bir konuya yoğunlaşabilmesi çok önemliydi. Daha önceleri sorunsuz biçimde birkaç saat aynı konu üzerinde çalışabiliyordu. Ancak zaman geçtikte konsantrasyonunu giderek artan bir biçimde kaybediyordu. Rahatsızlığının en belirgin belirtilerinden biriydi bu. Kafasında devamlı bir sürü şey vardı. Konsantre olamadığı için daha önce kolaylıkla çözebildiği sorular zorlaşmaya başladı. Kendini aptal gibi hissediyordu. Nereden geldiğini bilmediği ve hep olumsuz şeyler söyleyen sesler de eklenince, kendine olan inancını yitirmeye başladı. İlk ara sınavlarda notları birbiri ardına düşmeye başladı. Sınıf arkadaşları ve öğretmenleri bu ani değişime bir anlam veremediler. Annesi de bu tuhaflığın farkındaydı. İhtimal vermediği halde, Hakan'ın okulda veya dershanede tanıştığı arkadaşlarından uyuşturucu kullananlar olabileceğini ve Hakan'ı da etkilemiş olabileceklerini düşündü önce. Ona fark ettirmeden yaptığı aramalar sonuçsuz kaldı; düşüncelerini doğrulayacak bir delil bulamadı. Sosyal ve dışa açık bir yapıya sahip olan Hakan'ın, zaman geçtikte içine kapandığını üzüntü ile izliyordu. Hakan önce neler hissettiğini anlatmaya çekindi. Çünkü yavaş yavaş aklını kaybettiğini, hatta

delirdiğini düşünmeye başlamıştı. Bunu kendi dışında kimsenin bilmesini istemiyordu.

Annesi sonunda dayanamayıp ona neden böyle davrandığını sordu. Hakan yaşadıklarını kimseye söylememeye karar vermişti ama neler olup bittiğini büyük bir endişe ile soran kişi annesiydi. Ona yaşadıklarını, garip ses ve görüntüleri anlattı. Annesi duydukları karşısında büyük bir hüzne kapıldı. Durumu daha sonra öğrenen babası da aynı duygularla sessizliği seçmişti. Anne ve baba, tek çocuklarının başına böyle bir felaket gelmesini kabul etmek istemediler; bunun gelip geçici bir rahatsızlık olması en büyük ümitleriydi. O günlerde ev sanki ölüm sessizliğine gömülmüştü.

Bir defasında Hakan annesinin yüzüne bakarak "anne çok yaşlı bir kadın gibi görünüyorsun, gözlerinin üzerinde kara delikler görüyorum, biri sağ diğeri sol gözünün üzerinde" demişti. Etrafında gördüklerini anlatırken, karanlık bir tünelde olduğunu ve gördüklerinin tünelin sonundaki ışıkta küçük birer nesne olarak kaldıklarını anlatıyordu.

Daha önce tesadüfen bir gazetenin bilim ekinde, şizofreni adında psikolojik bir hastalığın tanımına rastlamıştı. Okuduğu belirtiler, yaşadıklarına şaşırtıcı derecede benziyordu. Annesine, şizofreniye yakalanmış olmasından şüphelendiğini ve bu nedenle de çok korktuğunu söyledi. Neler olup bittiğini anlamak ve rahatsızlığının ne olduğunu öğrenmek için doktora gitmeye karar verdiler.

## Şizofrenik Beyin

Hastanenin psikiyatri bölümünde yapılan muayenelerden sonra doktor maalesef Hakan'ın, onun yaşındaki çok sayıda genci de etkileyen şizofreni hastalığına yakalandığını bildiriyordu. Şizofreni Hakan'ın o yıl sınava girmesini de engelledi.

Şizofreni beynin anormal çalışması sonucu ortaya çıkan ve beyin kadar karmaşık olan bir hastalıktır. Nedenini hâlâ tam olarak bilmiyoruz. Şizofreni hastasının beyninin hangi bölgesinde veya hangi hücrelerinde anormallik olduğu hakkında bilgimiz

de son derece sınırlı. Şizofreninin, hayatının en verimli ve belki de en güzel yıllarını yaşayacak, liseyi bitirmek üzere olan veya üniversiteye daha yeni başlamış gençlerde daha çok ortaya çıkması da hasta ve yakınları için çok büyük bir talihsizlik. Tahmin edeceğiniz gibi, geleceğe yönelik planların hepsinin bir anda suya düşmesi, hem hasta hem de hasta sahipleri için psikolojik bakımdan büyük bir yıkım olmakta. Şizofreni hastalarının yaklaşık %15'i hastalık belirtilerini sadece bir defa gösterip düzelirken % 60'ı bu belirtileri yaşamları boyunca, ama aralıklarla gösterir. Hastaların % 25'i ise hiç iyileşmeyerek, yaşamlarının geri kalan kısmında kendi başlarının çaresine bakamayacak duruma düşerler.

Tıbbi açıdan şizofreninin fiziksel temelleri hakkında bilgi edinmek uzun bir süre mümkün olmadı. Ancak son yıllarda özellikle beyin görüntüleme tekniklerinde sağlanan ilerlemeler sonucunda, şizofrenik bir beyinde, en azından nelerin normal olmadığı hakkında ipuçları elde etmeye başladık. İlk varsayım, şizofrenik beynin belirli bir bölgesinde anormallik olduğu şeklindeydi. Bir grup bilim insanı, normal gelişmediği için beynin belli bir bölgesinde delik, hatta boşluk olabileceğini bile düşünmüştü. MRI (*magnetic resonance imaging*-manyetik rezonans görüntüleme) ile elde edilen bulgular bu varsayımı doğrulamadı. Hastaların beyni fiziksel olarak normal görünüyordu. Ancak bu beyinlerin nasıl çalıştığı incelendiğinde düşünce, sorgulama, hafıza ve hatta duygu merkezlerinin normalin altında faaliyet gösterdiği ortaya çıktı.

Şizofreni beynin önemli işlevlerinden birkaçını bir arada etkileyen bir rahatsızlıktır. Bu gerçeği göz önüne alan bilim insanları dikkatlerini, beynin farklı merkezlerinin etkinliklerini bir "orkestra şefi" gibi idare eden bir beyin bölgesi olan "ön alın korteksi" (prefrontal korteks) üzerinde yoğunlaştırdı. Şefin görevi orkestrayı oluşturan farklı enstrümanların bir uyum içinde birlikte çalmasını ve ortaya zevkle dinlenecek bir müziğin çıkmasını sağlamaktır. Eğer bu eşgüdüm ortadan kalkarsa, orkestradaki her bir müzisyen kendi enstrümanını mükemmel bir şekil-

de çalsa dahi ortaya güzel bir melodi yerine sadece gürültü çıkacaktır. Ön alın korteksi, benzer şekilde beynin farklı merkezleri arasında eşgüdüm sağlar. Şizofrenik beyinde bu eşgüdüm aksamaktadır.

MRI tekniği ile şizofrenik beyinlerin incelenmesi bir gerçeği daha gün ışığına çıkardı: Beyindeki "karıncık" (ventrikül) adını verdiğimiz ve içinde beyin sıvısının bulunduğu yapılar, bazı şizofrenik hastalarda olması gerektiğinden daha büyüktü. Bu hastalarda karıncıkların neden büyüdüğü bilinmemekle birlikte bu bulgu, şizofrenik beyinde fiziksel birtakım anormallikler olduğunu da ortaya koyuyordu.

Kafatasının sert yapısı, beyin için fiziksel bir sınır teşkil eder. Bir diğer deyişle, kafatasının hacmi, içinde bulunan beynin hacmini de belirler. Bu durum beynin belli bir kısmının hacminin artması için diğer bir kısmının hacminin azalması gerektiği anlamına gelir. Nitekim şizofrenik hastaların beyni incelendiğinde, hacmi artan karıncıkların, beyni içeriden dışarıya doğru, yani kafatasına doğru ittiği ve sonuçta beynin dış tabakasında incelmeye sebep olduğu görüldü. Bu genişlemeden en çok etkilenen bölge ise ön alın korteksiydi.

Ergenlik yıllarını henüz geride bırakmış bir insanın beyni, büyüklük açısından yetişkin bir insanın beyniyle aynıdır. Ergenlik döneminde milyarlarca sinir hücresi yerlerini almıştır ve işlevlerini yerine getirmektedir. Bununla birlikte, ergenlik sırasında beyinde değişimler hâlâ devam etmektedir; özellikle de beynin ön kısmındaki ön alın korteksinde. Kişisel sorumluluk, değer yargıları, geleceğe ait kararlar alma gibi soyut kavramları, yani bizi insan yapan özelliklerimizi idare eden ön alın korteksindeki gelişmeler, işte o fırtınalı ergenlik dönemini ve hemen ardından gelen yılları içine alır. Ön alın korteksi kişiliğin oluşumu açısından da son derece önemlidir. Çünkü ergenlik yılları kişiliğin şekillendiği yıllardır. Bu devrede ön alın korteksindeki sinir hücreleri arasında önemli bağlantılar kurulur. Güçlü bağlantılar devamlılığını korurken zayıf olanlar yok olur. Bu yıllarda yapılan etkinlikler hangi bağlantıların kalıcı olacağının belirlenmesinde

önemli rol oynar. Beyinde bu etkinlikler devam ederken "dışarıda" da fırtınalı ergenlik yılları yaşanmaktadır. Bunlardan dolayı ergenlik çağındaki beyin, yetişkin beynine göre çok daha hassastır ve daha kolay incinir.

Elde edilen bulguların ışığı altında bazı bilim insanları, şizofreni hastalarında ön alın korteksinin normal oluşumunu ve gelişimini tamamlamamış olabileceği tezini ileri sürdü. Bu tezlerini kanıtlamak için, ileri yaşlarda şizofreniye yakalanan hastaların çocukluk yıllarında deliller aradılar. Hastaların bebeklik yıllarının videolarını izleyip inceleyerek, hayatlarının ilk dönemlerinde beyin gelişimlerinin normal olup olmadığı hakkında ipuçları bulmaya çalıştılar. Gerçekten de bu çocukların bazılarının hareketlerinde birtakım anormallikler gözlendi. Örneğin bazı hastaların bu erken yıllarda ellerini kullanma biçimi veya vücut hareketlerinde bariz farklılıklar vardı. Bununla beraber, az sayıda da olsa bazı normal çocukların da benzer hareketler sergilemesi, bu anormalliklerin teşhiste kullanılmasını engelledi. Teşhis için kullanılmasa da, bu bulgular şizofreninin temellerinin hayatın ilk aylarında veya yıllarında atılmış olabileceği ihtimalini ortaya çıkarması açısından bilim dünyasında önemini korudu.

Bilimsel veriler, beynin gelişimi sırasında sinirlerin birbirleriyle irtibat kurmasını ve sonuçta sağlıklı bir beyin oluşturmasını engelleyen nedenlerin, ergenlik çağında şizofreniye sebep olacağı doğrultusunda. Bunun kökeninde kişinin genetik yapısı olabileceği gibi, hamilelik sırasında yetersiz beslenme veya virüs enfeksiyonu gibi etkenler de olabilmektedir. Bu anormallikler beyinde hayatın erken dönemlerinde gelişirken, hastalığın belirtileri ancak yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Özellikle ön alın korteksinin gelişimini tamamlayıp tam kapasite ile çalışmaya başladığı ergenliğe geçiş yılları, anormalliklerin etkisinin iyice açığa çıktığı yıllardır.

Hakan'ı etkileyen, belki de onun için dönüm noktası olan bir diğer gerçek de zaman içinde duygularını kaybediyor olmasıydı. Annesine "ne keder, ne üzüntü, ne de sevinç yaşıyorum ar-

tık, her şey bomboş ve anlamsız" diyordu. Nitekim hastanede tabi tutulduğu ve duygusal işlevlerinin kontrol edildiği bir testin sonuçları, bahsettiği bu "hissizliği" belgeleyecekti. Bu testte Hakan'a bir seri slayt gösterildi ve o slaytlara bakarken beyninin değişik bölgelerindeki etkinlikler takip edildi. Bu slaytların bir kısmı doğa güzellikleri gibi insana huzur veren resimlerden, bir diğer kısmı da cesetlerden, atom bombasına maruz kalmış insan ve hayvan kalıntılarından veya bir çocuğun kanserli dokusu gibi insanı hüzne bulayan resimlerden oluşuyordu. Normal beyinler bu resimlere baktığında, değişik duygular yaşadıklarının delili olarak duygu merkezlerinde etkinlik gözlenir. Ancak Hakan'ın beyninde bu tür etkinlikten eser yoktu. Gördükleri karşısında ne sevinç ne de üzüntü hissediyordu, duygulardan tamamen arınmış gibiydi. Şizofreni hastaları hep bu boşluktan ve duygusuzluktan bahseder. Diğer insanlarla irtibat kuramamaktan yakınırlar. Hakan ve bu hastalığa yakalanmış onun gibi pek çok insan için de böyle duygusuz ve boş bir hayat, yaşanmaya değmeyecek bir hayattır. Bu boşluk duygusu, şizofreni hastalarının bir kısmını intihara kadar sürükleyebilmektedir.

Şizofreni hastalarının hemen hemen hepsi, diğer insanların algılamadıkları seslerden ve görüntülerden bahsetmektedir. Bazen bu sesler onlara "beş para etmez olduklarını, bu nedenle ölmeleri gerektiğini" söylemektedir. Normal beynin bir fonksiyonu olan işitme, dış dünyadaki bir kaynaktan gelen ses dalgalarının işitme organlarına ulaşması ile başlar. Ses dalgaları kulağa ulaştıktan sonra aslında "ses" olarak değil sinir hücreleri arasında biyokimyasal ve elektriksel bir mesaj olarak, önce beynin işitme merkezine, oradan da düşünce merkezine iletilir. Bir diğer deyişle, işitme beyinde gerçekleşen bir olaydır yani aslında beynimizle duyarız.

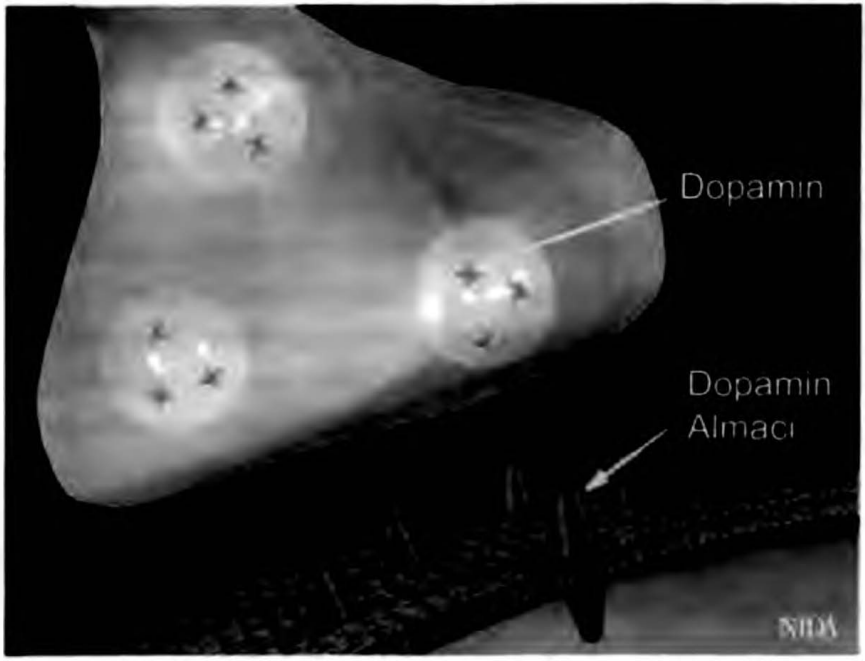
Kulak sadece ses dalgasının algılanmasını sağlar. Dış dünyadaki veri kaynağından kulağa ulaşan mesaj, ilgili sinir hücrelerinin birbiri ardına etkinleşmesi yani "ateşlenmesi" sonucu işitmeye dönüşür. Eğer işitmede görev alan sinirler bir anormallik sonucu kendiliklerinden etkinleşir ve kendiliklerinden ateşlen-

meye başlarsa, bu kez beyin, dışarıdan kulağa bir veri ulaşmasa da sesler "duymaya" başlar. Bunu daha basite indirgemek için domino oyununu örnek alalım. Yan yana dizilmiş 20 adet domino taşı düşünelim. İlk taşın ikinci taş üzerine düşmesini sağlayarak, sırayla dizilmiş 20 domino taşını peş peşe düşürebiliriz. Eğer bu oyunda hedef son 5 taşın yıkılmasını sağlamak ise, bunu ya ilk taşı harekete geçirerek ya da ilk 13 taşı atlayıp 14. taşı harekete geçirerek sağlayabiliriz. İlk taşla da başlasak, 13. taşla da başlasak sonuç fark etmeyecek ve son 5 taş devrilecektir. Şizofreni hastalarında normal işitmenin gereği olan basamakların bir kısmı (dış dünyadaki bir kaynaktan gelen sesin kulağa ulaşması - domino oyunundaki ilk 13 domino taşı gibi) atlanır, ama sonraki işlemler sanki ilk basamaklar atlanmamış gibi devreye girer. Sonuçta ses kaynağı olmadığı halde işitme gerçekleşir. Şizofreni hastalarının, dışarıda herhangi bir kaynak olmaksızın sesler duymalarının temelinde yatan mekanizma budur.

Bu konuda yapılan çalışmalar, şizofreni veya psikoz gibi ağır zihinsel hastalıkların, sinir hücreleri arasında iletişim sağlayan moleküllerden biri olan "dopaminin" etkisiyle ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

## Sinirsel İleticiler

İki sinir hücresi arasındaki iletişim, bu hücrelerin arasında kalan ve "sinaps" adını verdiğimiz bölümde gerçekleşir. Bir sinir hücresinden ayrılan ve tıp literatüründe "nörotransmiter" olarak bilinen "iletici" moleküller, bir sonraki sinir hücresinin yüzeyinde bulunan almaçlara (reseptörlere) bağlanarak (anahtar-kilit uyuşmasında olduğu gibi) bu sinirde bir seri reaksiyonun başlamasını sağlar. Bir sinir hücresinden gelen mesaj böylece komşu sinir hücresine iletilmiş olur. Bazı ağır zihinsel hastalıklarda ise, dopamin adı verilen sinirsel iletici molekülün ilk sinir hücresinden fazla miktarda salınması, sonraki sinir hücrelerinin aşırı derecede ateşlenmesine neden olur ki, bu da iletilen mesajın netliğini kaybetmesiyle sonuçlanır. Bu durum, kalabalık içinde gördüğümüz ve bizden biraz uzakta duran arkadaşımızın ne dedi-




Şizofreni hastalığında bir grup sinir hücresi arasındaki iletişimi sağlayan dopamin sistemi etkilenmiştir.

ğini anlayamamamız gibidir. Aslında etraftaki sesler olmasa arkadaşımızı rahatlıkla duyabilir ve ne dediğini anlayabiliriz. Ancak beyne bir anda çok sayıda verinin gelmesi beynin gelen sesleri gürültü olarak algılamasına neden olur.

Beyinde dopamin miktarının artışı, işte bu örnektekine benzer bir durum yaratır. Beyin, kalabalıktaki ses örneğine benzer şekilde, mesajın ne olduğunu çözemez. Anti-psikoz ilaçları, sinapslarda bulunan dopamin almaçlarına bağlanabilen moleküllerdir ve bağlandıkları almaçları baskılarlar. Sinaps bölgesinde fazla dopamin olsa da, almaçlar baskılanmış olduğu için onlara bağlanıp bir sonraki sinir hücresinin ateşlenmesini sağlayamazlar. Böylece sinirlerin, dopaminin fazla salgılanmasına bağlı olarak aşırı düzeyde ateşlenmesi önlenmiş olur. Bu ilaçların önemli bir diğer özelliği de almaçlara bağlanmakla birlikte, normal iletici-lerin bağlanmasıyla gerçekleşen hücre içi olayları başlatmamalarıdır. Bu tedavi yöntemi pek çok hastada mucizeler yaratmaktadır. İki üç hafta gibi çok kısa bir sürede sesler kesilmekte ve hafıza yerine gelmektedir.

Dopaminden başka, onun gibi işlev gören glutamat ve GABA adlı molekülleri kullanan beyin sistemlerinin de şizofreni hastalığında etkilendiği tahmin ediliyor. Bütün bu moleküllerin gerisinde, onların sentezini sağlayan genler ve ne zaman, ne kadar ve nerede sentezlenmeleri gerektiğini belirleyen kontrol edici DNA dizilimleri var. Şizofreni ile ilgili olarak yapılan genetik çalışmalar, şizofreniye yakalanma yatkınlığı açısından kişiler arasında ortaya çıkan farklılıklarda genlerin % 80'ler düzeyinde etkili olduğunu gösteriyor. Yine bu çalışmalar, tek bir gende değil birkaç gende meydana gelen mutasyonların etkilerinin bileşiminin şizofreniye neden olduğunu gösteriyor.

Hakan şanslı olan hastalar arasındaydı. Aldığı ilaçlar, belirtilerini kontrol altına aldı. Bir sonraki yıl üniversite giriş sınavında yüksek bir puan alarak hep hayal ettiği dalda, genetik mühendisliği dalında lisans eğitimi almaya başladı.

## Depresyon

Pek çoğumuz yaşamımızın bir döneminde bizleri derinden üzen olaylar nedeni ile bir süre depresyona girmişizdir. İnsanın sevdiğini kaybetmesi, bir ilişkinin bozulması, iş kaybı gibi önemli olaylar depresyonun tetikleyicisidir. Normal insanlar için yaşamın belli bir devresinde gelip geçici biçimde yaşanan bu duygular, bazıları için günlük yaşamın bir parçasıdır. Üzüntü, her şeye olumsuz yönden bakmak, başarısızlık duygusu o düzeylere ulaşır ki, bu insanlar sabah yataklarından kalkmak için bile yeterli gücü kendilerinde bulamaz. Yaptıkları işe kolay odaklanamaz ve çoğunlukla ne yaparlarsa yapsınlar sonucun değişmeyeceğini düşündükleri için hiçbir şey yapmamayı seçerler. Depresyon uykuya dalmayı da zorlaştırır. (Öte yandan, depresyonun bir grup hastada ortaya çıkardığı belirtilerden biri de aşırı uyumaktır.) Rahatsızlığın ilerleyen devrelerinde iştahın da azalması kilo kaybına neden olur. Depresyon, sosyal konumu ne olursa olsun, toplumun her kesiminden insanları etkileyen bir rahatsızlık olmakla birlikte, işçi sınıfı ile gelir düzeyi düşük olan kesimlerde, özellikle de kadınlar arasında daha fazla görülmekte-

dir. Yetişkinler arasında yaklaşık her 100 kişiden 15'inin, yaşamlarının belli bir döneminde klinik olarak ciddi düzeyde depresyon geçirdiği tahmin edilmektedir. İleri düzeylerdeki depresyon, hastaları intihara kadar sürükleyebilmektedir.

Depresyonun nedenleri hakkında ileri sürülen değişik görüşler var. Hastalık genetik kökenli olabileceği gibi, çocukluk yıllarında yaşanmış acı olayların veya olumsuz yaşam koşullarını değiştirememe durumundan kaynaklanan uzun süreli çaresizlik duygularının da depresyona yol açabileceği ileri sürülüyor. Felç, hormon bozukluğu, yüksek tansiyon ilaçları ve doğum kontrol haplarının da depresyonda rol oynaması söz konusu. Depresyonun belirtilerinden (uyku anormalliği, cinsel arzuların zayıflaması, genelde yorgunluk ve enerji azlığı, iştah azalması) yola çıkılarak, bu rahatsızlığın çok hassas olan hormonal dengeleri sağlayan hipotalamus, hipofiz ve böbreküstü bezlerini etkilediği tahmin ediliyor. Nitekim çok sayıda depresyon hastasının kanında kortizol adı verilen stres hormonu düzeyinin artmış olduğu, fakat düzeyi normale indirmek için kullanılan ilaçlara cevap alınamadığı gözlendi.

Bir grup hasta da şiddetli depresyon ile onun tam tersi olan, dünya avuçlarının içindeymiş gibi hissettikleri bir güven duygusu arasında salınır. Manik-depresif bozukluk adı verilen bu durumun kurbanları, lityum tedavisine çok iyi cevap vermektedir.

Depresyonda da, Hakan'ın hastalığında olduğu gibi, sinir hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan sinirsel ileticilerin rolü vardır. Bu moleküllerden norepinefrin ve serotoninin seviyesi, depresyonla doğrudan bağlantılıdır. Depresyonun tedavisi için geliştirilen çoğu ilaç, sinapslarda bu moleküllerin miktarını artırmaya yöneliktir. Dünya genelinde en çok tanınan bu ilaçlardan biri olan Prozac, ABD'nin Indiana eyaletinde bulunan bir biyoteknoloji şirketi olan Elli Lily tarafından 80'lerin sonunda geliştirildi. Prozac, sinaps bölgesinde bulunan serotonin miktarını artırır. Hastalar genellikle iki üç hafta gibi kısa sürede ilacın etkisini görmeye başlar. Bu süre, serotonin miktarının önce kan dolaşımında, sonra da beyinde belli bir düzeye ulaşması için gerekli-

dir. Bu sürenin sonunda hastalar çok büyük değişiklikler yaşadıklarını belirtmekte, bazıları ilacın hayatlarını kurtardığını söylemektedir. Sinir hücreleri arasındaki serotonin miktarında gerçekleşen artışa paralel olarak olumsuz duygular birer birer ortadan kalkar ve hasta yeniden hayata bağlanır; sadece normal yaşantılarını sürdüren ve ortalama bir hayat yaşayan insanlara bile imrenerek baktığı bir devreden çıkarak, çok büyük şeyler başarabileceğini hissettiği ve özgüveninin güçlendiği yeni bir devreye girer. Bu pozitif duygular ve düşünceler içindeyken, daha önce kendilerinde olduğunu bilmedikleri özelliklerin su yüzüne çıktığını bildiren hastalar bile olmaktadır.

Bu olağanüstü özelliklerinin yanı sıra ilacın maalesef uzun bir liste oluşturan olumsuz yan etkileri de vardır. İlacı her alan hastada görülmemekle birlikte, en sık ortaya çıkan yan etkiler uyku bozukluğu, mide bulantısı, ağızda kuruma, iştahın azalması, cinsel duygularda azalma, hatta intihar veya suç işleme gibi anormal davranışlardır. Hamilelik sırasında ilacı alan kadınların bebeklerinde de bazı anormallikler gözlenmiştir. (Burada yeri gelmişken, hamilelik sırasında vitamin dışında hiç bir ilaç kullanmamaya özen gösterilmesinin doğacak çocuğun sağlığı açısından son derece önemli olduğunu vurgulamak isterim). İlaç şirketleri, Prozac'ın bahsedilen bu yan etkilerinden dolayı, yan etkisi çok daha az olan ilaçlar geliştirmeye başladı. Bu yöndeki çalışmalar günümüzde de sürüyor.

İlginçtir, vücuttaki diğer organlar gibi bir organ olan beynimiz ve özellikle beynimizle ilgili rahatsızlıklar çok farklı bir değerlendirme süzgecinden geçirilir. Depresyona giren pek çok kişi, doktora giderek antidepresan kullanmayı "ruhsal bir dengesizliği olduğunun kabul edilmesi" anlamına geleceği için reddetmektedir. Gerçekte ise beyin de diğer organlar gibi, işlevlerini biyokimyasal olaylarla sürdüren bir organdır. Beynin biyokimyasında meydana gelen anormallikler zihinsel faaliyetlerimizde de anormalliklere neden olur. Şeker hastalarının pek çoğunun vücudu, kan şekerinin seviyesini kontrol eden insülin hormonunu yeterince salgılayamaz. Bu nedenle insülini ilaç olarak her

gün almak zorundadırlar. Şeker hastası olan bir kişi itiraz etmeksizin insulin enjeksiyonu yaptırırken, aynı kişi depresyona girdiğinde, moleküler düzeyde benzer bir tablo çizen ve sinirler arasındaki iletişimi sağlayan moleküllerin yetersizliği ile ortaya çıkan bu hastalığın tedavisine çok farklı yaklaşır. Çoğu depresyon vakası beynin biyokimyasında geçici süreli bir aksama sonucu ortaya çıkar ve mekanizmanın normale dönüşmesi ile de ortadan kalkar. Elbette bazı vakalarda depresyonun ilaç alınmaksızın da sona ermesi mümkündür. Sonuçta depresyona giren kişinin cevaplaması gereken soru, tedavisi olduğu bilinen bu rahatsızlığın ne kadar bir süre daha devam etmesine izin vereceğidir.

Zihinsel hastalıklar insanlık tarihi kadar eski olmasına rağmen, 50 yıl öncesine kadar tedavi adına uygulanan yöntemler bilimsel olarak kanıtlanmamıştı ve daha çok teoriye dayanıyordu. Hasta ile yapılan "konuşma seansları" özellikle hafif vakalarda az da olsa etkili oldu. Buna karşın ciddi vakalarda yapılacak pek bir şey yoktu. 1940'larda akıl hastaneleri dolup taşmaya başlamıştı. Bu dönemde tedaviden ziyade anormal hareketlerin kontrol altına alınmasına çalışılıyor, hastaların hareket etmesi fiziksel olarak engelleniyordu. Çok sayıda hastaya el, kol veya ayak hareketlerini engelleyen "deli gömlekleri" giydiriliyordu. Bazı hastalar da tek başlarına kalacakları hücrelere kapatılıyordu. Fiziksel tehlike yaratmayan hastalar ise tamamen kendi başlarına bırakılıyor ve unutuluyordu.

O günlerde kullanılan sınırlı sayıdaki ilaçlar da tedaviden ziyade yine hastaların hareketlerini kontrol altına almak amacıyla kullanılıyordu. Fakat bu ilaçlar her zaman etkili olmuyor, aksine bazı hastalarda çok tehlikeli sonuçlar ortaya çıkabiliyordu. Barbitürat grubu ilaçların sakinleştirici etkisi olduğu anlaşılınca, bunlar yaygın biçimde kullanılır oldu. Zaman içinde bağımlılık yaratan bu ilaçlar hastaları sakinleştiriyordu, ama bunu onların bütün faaliyetlerini ellerinden alarak yani onları uyutarak sağlıyordu. Bromidler olarak bilinen bir grup ilaç da bir ara sık kullanılır oldu, ama "bromid deliliği" olarak nitelendirilen davranış bozuklukları ortaya çıkınca kullanım-

larına son verildi. Bazı hastalar, aşırı dozda insülinle "insülin komaası"na sokuluyor ve öyle kontrol ediliyordu. Kan şekerini kontrol eden insülinin yüksek dozda verilmesi, kan şekerinin kısa sürede düşmesine ve hastanın komaya girmesine neden olur. Tahmin edileceği gibi, bu yöntem hastaları tedavi etmeyi bir tarafa bırakın, beyinlerini zedeleyerek durumlarının iyice ağırlaşmasına neden oluyordu. Elektrik şok tedavisi de bilgisiz ve kontrolsüz olarak kullanıldığı için yarardan çok zarar getirdi.

İlkel olarak nitelendirebileceğimiz bu yöntemler ve uygulamalar, çok yakın geçmişe kadar tıp camiasında bile akıl ve ruh sağlığı konusunda ne kadar geri olduğumuzu göstermesi açısından çok önemli. İnsanlığın, gelişim süreci içinde bir yandan önemli buluşlara imza atarken bir yandan da bazı alanlarda ilkel düzeyde kalması, ayrıca ibret verici.

Zihinsel hastalıkların tedavisinde bu kadar geri kalınmasının başlıca nedeni, bu hastalıkların insan bedeni dışındaki nedenlere bağlanmış olmasıydı. Duygularımızın ardında moleküllerün ve bu moleküller arasındaki iletişimin olduğu ortaya çıkınca yepyeni bir bilim dalı doğdu: Nöropsikiyatri. Günümüzde artık anormal davranışların anormal moleküllerden kaynaklandığını biliyoruz. Yine bugün, normal veya anormal olan bütün duygularımızın ve düşüncelerimizin beynimizde meydana gelen biyokimyasal tepkimelerin eseri olduğunun da bilincindeyiz. Bu tepkimelere yön vererek duygu ve düşüncelerimize de yön verebileceğimizi bilimsel olarak ispatlamış durumdayız. Bu bilinç düzeyine ulaşmamızın sonucu olarak beynin kimyasını değiştiren çok sayıda ilaç geliştirdik ve bu ilaçları kullanarak duygularımızı etkin bir şekilde kontrol etmeye başladık.

Özetle, duygularımızın ardında, onları ortaya çıkaran moleküller ve bu moleküllerde açığa çıkan bilgiyi kodlayan genlerimiz bulunmaktadır. Bu nedenle ister adını "kişilik" koyalım ister "genler", sonuçta bizlere bireyselliğimizi kazandıran genlerimiz ve onlarda kodlu bilgidir. Bu bilgi hayatımızın en başında, ana rahmine ilk düştüğümüz andan itibaren belirlenmiştir ve na-

sıl bir insan olacağımızı belirleyen temel etken olacaktır. Yaşamımızı etrafına neşe saçan, şen şakrak biri olarak mı yoksa daha çok olumsuz düşünen biri olarak mı geçireceğimizi büyük ölçüde belirleyecek olan yine genlerimizdir. Elbette çevrenin etkisi yadsınamaz, ancak etrafımıza baktığımızda hayatının büyük bir bölümünü mutlu geçiren insanlar olduğu gibi, şu veya bu nedenle devamlı mutsuz olanlar da bulunduğunu görürüz. İşte bu gözlemler bile duyguların moleküllerine ve onlardaki bilginin yaşamın sırrı DNA'da kodlandığına delil oluşturuyor.

IX. Bölüm

# Hafıza Hapı

1988 yılı En İyi Erkek Oyuncu Oscar'mı *Yağmur Adam* filmindeki rolü ile Dustin Hoffman almıştı. İki kardeşin yaşadığı maceraların anlatıldığı filmin senaryosu şöyleydi:

Kardeşlerden biri olan Charlie (Tom Cruise), babasının üç milyon dolarlık mirasının neredeyse tamamını, daha önce varlığından bile haberi olmadığı zihinsel özürlü, otistik kardeşine (Ray) bıraktığını öğrenir. Paranın daha büyük bir kısmına konma planları ile özürlü kardeşini bulur ve bulunduğu bakım yurdundan çıkarır. Otistik olan Ray uçağa binmekten çok korkmaktadır, bu nedenle yolculuklarına karayolu ile başlarlar.

Ray'in olağanüstü özellikleri vardır, adeta yürüyen bir ansiklopedidir. Bütün uçak kazalarını gün ve tarihleri ile bilmektedir. ABD'deki beysbol yıldızlarından her birinin istatistiklerini, kaldığı akıl hastanesinde hangi gün ne yemek çıkacağını gösteren aylık çizelgeyi detayları ile bilmekte, hesap makinesi ile yarışa-

cak hızda kafasından işlem yapabilmektedir. Kardeşinin bu mükemmel hafızasını fark eden Charlie, ondan yararlanmanın yollarını aramaya başlar. Bu arayış, onları Las Vegas'ın dünyaca ünlü kumarhanelerine kadar götürür.

Ray, olağanüstü hafızası ile poker masasında desteden çekilen kâğıtları takip eder. Geride hangi kâğıtların kaldığını bildiği için kardeşinin elindeki kâğıtlara bakarak, yeni bir kâğıt isteyip istememesi gerektiği hakkında ipucu verir. Charlie, kardeşinin mükemmel hafızasının yardımı ile bir gecede binlerce dolar kazanır.

Ray'in hafızası beklenmedik anlarda kendini gösterir. Bir defasında iki kardeş bir lokantaya giderler. Ray, garson kadının göğsünde taşıdığı isimliğe baktıktan sonra, onun telefon numarasını ve ev adresini söyleyiverir. Garsonun endişeli bakışları karşısında Charlie araya girerek cevap verir: Kardeşinin en çok hoşlandığı faaliyetlerden biri, gittiği yerlerin telefon rehberlerini ezberlemektir!

Yağmur Adam aslında gerçektir. Filmin senaryo yazarı Mickey Rooney, birkaç yıl önce gerçek kahramanla tanışmış, ondan çok etkilenmiş ve onu anlatacak bir senaryo yazmaya karar vermiştir.

Yağmur Adam'ın babası Fran Peek "Zihinsel Özürlü Vatandaşlar Birliği"nin başkanıdır. Komite üyelerinin de kararı ile Rooney'yi birliğin bir toplantısına konuşmacı olarak çağırır. Bu davetin nedeni, Rooney'nin zihinsel özürlü bir kişi hakkında daha önce yazdığı senaryodur. Komite üyeleri, senaryonun gerçeği çok iyi yansıttığına karar vermiş ve bunun üzerine çağırmışlardır Rooney'yi. Rooney, bu davet vesilesi ile önce baba Fran Peek, daha sonra da oğlu Kim Peek ile tanışır. Kim, filme ilham kaynağı olan ve Dustin Hoffman'ın canlandırdığı, yürüyen ansiklopedi Ray karakterinin "gerçeğidir".

## Efsane Yağmur Adam

1951 yılının Kasım ayında doğmuş olan Kim Peek otistik hastaların sadece bir bölümünde görülen "Savant Sendromu"nun da tipik bir örneği. Kim Peek şimdiye kadar yaşamış, en güçlü



Gerçek "Yağmur Adam" Kim Peek (solda), Savant sendromuyla ilgili çalışmaları ile bilinen Prof. Dr. Darold Treffert (ortada) ve Kim'in babası Fran Peek (sağda)

hafızaya sahip insan unvanını taşıyor. Gerçek bir ayaklı kütüphane; çünkü hafızasında yaklaşık 9 bin, evet yanlış okumadınız 9 bin kitabı tutmakta! Amerikan tarihi, dünya liderleri, Amerika ve Kanada'nın bütün haritaları, yolları, gelmiş geçmiş profesyonel sporcular, şimdiye kadar oynanmış bütün maç veya spor müsabakalarının sonuçları, filmler, konuları ve oyuncuları, NASA'nın uzay programı, Kitabı-ı Mukaddes, Mormon kilisesi tarihi ve doktrinleri Kim'in hafızasına yerleşmiş konulardan yalnızca bazıları. Ayrıca doğum yılını ve tarihini söyleyen herkese, doğum günlerinin haftanın hangi gününe rastladığını, o yıl haftanın hangi günü olacağını, emeklilik yaşlarının hangi tarih ve güne rastlayacağını bir çırpıda söyleyebiliyor. Bunların yanında ABD'nin bütün posta ve telefon kodlarını, yerel televizyon kanallarını ve hangi alana yayın yaptıklarını biliyor, klasik batı müziği eserlerinin çoğunu tanıyor, bestecinin kim olduğunu, parçanın adını ve hangi tarihte bestelenmiş olduğunu da kolaylıkla sıralayabiliyor. En çok zevk aldığı uğraş ise kitap okumak. Bir gün Kim'e bir testte 8 sayfalık bir metin veriliyor. Kim bu 8 sayfayı 53 saniyede okuyup bitiriyor. İki saat sonra sorulduğunda, okuduklarının % 98,7'sini harfi harfine hatırlamakla kalmayıp hangi kısımların kaçıncı sayfalarda olduğunu da söylüyor.

Oğlunu anlatan ve "Gerçek Yağmur Adam" adlı kitabı yazan baba Fran'in oğlu hakkında yazdıklarından şu bilgileri ediniyo-

ruz: Doğduğunda Kim'in başı normalden daha büyükmüş. Bu nedenle başını taşımakta zorlanır ve hep alnını yere koyarak sürünürmüş. Boynu uzun bir süre başını taşıyacak güce ulaşamadığı için, otururken etrafına hep destekleyici minderler koyarlarmış. Daha 20 aylıkken, kendisine okunan kitapları ezberlemeye başlamış. Anne ve babası ona kitap okurken, Kim'in parmaklarını okudukları satırlar üzerinde gezdirirlermiş. Kim, ona bir defa okunan kitabı ezberlediği için, tekrar okumasınlar diye kitabı baş aşağı koyarmış. Şu anda 57 yaşında olan Kim hâlâ bu alışkanlığını devam ettiriyor; kütüphanesindeki kitapların çoğu baş aşağı pozisyonda. Babası, onu 9 aylıkken doktor kontrolüne götürdüklerini ve doktorun Kim'in hiçbir zaman konuşamayacağını, öğrenemeyeceğini, yürüyemeyeceğini söylediğini ve ciddi derecede geri zekâlı olduğu için onu bir bakım yurduna koyup unutmalarını tavsiye ettiğini hatırlıyor.

Yağmur Adam filminden sonra bir anda medyanın ilgi odağı haline gelen Kim'in kişiliğinde de ilginç değişimler gerçekleşiyor. Daha önce içine kapanık biriyken ve yaşamında babası dışında kimseyle fazla bir ilişkisi yokken, zamanla sosyalleşmeye başlıyor. Film öncesinde konuştuğu kişinin yüzüne bakamazken, şimdiye kadar tahminen bir milyondan fazla insanla iletişim kurmuş durumda. Bugünlerde televizyon programlarının yanı sıra babası ile dünyanın hemen her köşesine seyahat edip gittiği yerlerde zihinsel özürlülükle ilgili seminerlere katılmakta.

Geçtiğimiz yıl, babasının dahi farkında olmadığı bir kabiliyeti keşfedildi. Çocukluğundan beri dinlediği her parçayı hatırlaması bir yana, Kim'in "mutlak kulağa" sahip olduğu ortaya çıktı. "Mutlak kulak" duyulan herhangi bir sesi veya notayı, başka herhangi bir notayı referans almadan tanıma ve onun hangi nota olduğunu söyleyebilme kabiliyetidir. Mutlak kulağa sahip olan birinden, örneğin "re" sesini vermesini isterseniz çıkaracağı ses, akordu çok iyi yapılmış bir piyanonun "re" tuşundan çıkan sesin aynısı olacaktır. Hayatında ikinci kez piyano başına oturmuş bir kişi olarak hemen piyanoyu çalmaya başlaması, Kim'in ne kadar olağanüstü özelliklere sahip olduğunun bir başka ispatıydı. Ba-

bası konu ile ilgili yazısında, Kim'in dinlediği parçaları detayları ile hatırlaması nedeniyle artık klasik müzik konserlerine gidemediklerini bildiriyordu. Çünkü bir defasında orkestra üyelerinden biri yanlış bir notaya basmış, bunun üzerine Kim konserin ortasında ayağı kalkarak yüksek sesle "niye yanlış çalıyorsun" diye bağırmıştı!

Kim'in müzikle ilgili bilgisi ve kabiliyetleri üzerinde çalışan ve bir Mozart uzmanı olan Utah Üniversitesi profesörlerinden April Greenan pek çok özelliği açısından Kim'i Mozart' a benzetiyor. Greenan "Mozart da büyük bir kafaya sahipti, sayılara karşı çok özel bir ilgisi vardı ve sosyal yönden zayıftı. Kim'in beste yapıp yapamayacağını zaman gösterecek" diyerek Kim'in bir dâhi olabileceğine işaret ediyordu.

Kim'in hafızasının bu olağanüstü gücü doğal olarak bilim insanlarının da dikkatini çekti. Aslında o, bilim dünyası için eşsiz bir hazine niteliğinde. Eğer hafızasının nasıl çalıştığını çözebilirsek, günümüzde çözemediğimiz hafıza oluşumu ve hatırlama hakkında çok şeyler öğrenebileceğiz demektir.

Bilim insanlarının ilk yaptıkları şey, Kim'in beyninin yapısına bakıp onu normal insanların beyin yapısı ile karşılaştırmak oldu. Kim'in beyninin MRI (manyetik rezonans görüntüleme) fotoğrafları çekildi ve normal bir beynin görüntüleri ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar onun beyninin önemli düzeyde farklılık gösterdiğini ortaya çıkardı. En önemli farklılık, beyninin her iki yarımküresini birbirine bağlayan ve "korpus kallosum" (nasırsı cisim) adını verdiğimiz yapının eksik oluşuydu. Ayrıca Kim'in beyni ortalama bir beyinden çok daha büyüktü. Beyincik adını verdiğimiz ve özellikle dengeyi sağlayan yapıda da hasar vardı ve beyinciği normalden çok daha küçüktü. Kim'in koordinasyonda zorluk çekmesinin altında yatan neden bu olmalıydı. Çünkü tıraş olmaya varıncaya kadar babasının yardımına ihtiyaç duyuyordu. Analizler Kim'in sol beyin yarısında da anormallikler olduğunu ortaya çıkardı.

İlk bakışta korpus kallosum'un eksik olması, onun bu olağanüstü özelliklerinin altında yatan neden olarak düşünülebilir.

Ancak Kim Peek'te ortaya çıkan özelliklerin aynı araza sahip hastaların bir kısmında görülüp bir kısmında görülmemesi, yorumu zorlaştırıyor.

Bilim insanlarının görüşlerinden biri Kim'in beyin yarımküreleri arasındaki iletişimi başka bir kanalla sağlıyor olabileceğiydi. Sol yarımküredeki anormalliklere dayanan bir diğer görüş ise, sol yarımküredeki anormallikleri telafi etmek üzere sağ kürede değişiklikler meydana geldiği ve bu değişiklikler sonucu olağanüstü özelliklerin ortaya çıktığıydı. Bu ikinci görüşü destekleyen gerçek, tamamen normal geçen bir yaşamdan sonra herhangi bir nedenle sol yarımkürede oluşan zedelenmeler sonucu bazı hastalarda Savant sendromunun ortaya çıkabilmesiydi. İleri sürülen bir diğer görüş ise sol yarımküredeki bir hasar sonucunda, sağ yarımkürede aslında başından beri bulunan ama kendini gösteremeyen kabiliyetlerin ortaya çıktığı şeklindeydi. Kim'in hafızasının nasıl çalıştığının anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bir gerçek.

Kim'in bu olağanüstü hafızası bir yana, normal insanlar arasından da arada bir "fotografik hafızalı" olanlar çıkmaktadır. Bu kişiler tamamen normal olduklarına göre, onlara bu güçlü hafızayı kazandıran farklılık genlerde gizli olmalıdır. Şimdi de hafıza hakkında genler düzeyinde neler bildiğimize ve bu bilgileri nasıl elde ettiğimize bir göz atalım.

## Hafızaya Aralanan İlk Pencere

O günkü seminerin olağandışı olacağı, dinlemek için gelenlerin sayısının çokluğundan belliydi. Profesörler, öğrenciler ve araştırmacılar iyi bir yer bulabilmek için seminerin verileceği salonu erkenden doldurmaya başlamıştı. Doktora çalışmalarımın dördüncü yılındaydım. Laboratuvardaki diğer arkadaşlarla birlikte biz de o gün Amerika'nın en ünlü bilim merkezlerinden biri olan, Cold Spring Harbor Laboratuvarları'ndan gelen Tim Tully adındaki profesörün konuşmasını dinlemeye gitmiştik. Hafıza konusunda yaptığı moleküler çalışmaların en yeni sonuçlarını duymanın beklentisi ile konuşma salonunu doldurduk.

Tim Tully, hafızanın nasıl çalıştığı ve genetik temelleri üzerinde araştırma yürüten bir bilim insanı. Deneylerinde kullandığı organizma ise bildiğimiz meyve sineği. Meyve sineğinin insanlarla ne ilgisi var diye sorabilirsiniz.

Kısaca açıklamak gerekirse, ne şekil ne de işlev bakımından insana benzeyen meyve sineğinin hücre ve özellikle de genlerinin seviyesine inildiğinde, insanlarla inanılmaz derecede benzer olduğu görülür. O kadar ki, örneğin döllenmiş yumurta ile yaşam serüvenine başlayan yeni bir sineğin baş, göğüs, kol ve bacaklarının hangi pozisyonlarda olduğunu belirleyen genler, insanda aynı görevi üstlenen genlerle ikiz gibidir. Bu genlerin kromozom üzerinde sıralanışları bile her iki türde tıpatıp aynıdır. İşte bu nedenlerle, meyve sineğinden elde edilen bilgilerin çoğu insanlar için de geçerlidir.

Bilimsel adı *Drosophila melanogaster* olan meyve sinekleri, genetik çalışmalarında ilk defa 1900'lü yıllarda kullanılmaya başlandı ve zaman içinde genetik alanındaki güncel bilgi birikimimize en büyük katkıyı yapmış organizmalardan biri haline geldi. Meyve sineklerinin iki hafta süren yaşamlarının bu ölçüde kısa olması, yaşam boyu geçirdikleri evreleri ve taşıdıkları genetik bilgilerin bu evrelerdeki katkılarını incelemeyi olanaklı kılmaktadır. Kısa sürede çok sayıda üretilebilmeleri, laboratuvarlarda fazla masraf gerektirmeden yetiştirilebilmeleri ve pek çok özelliklerinin çıplak gözle dahi takip edilebilmesi, meyve sineğini genetik çalışmalarda en çok kullanılan organizmalardan biri yapmıştır.

Meyve sineklerinde hafızanın nasıl işlediğini anlamak, insan hafızasının nasıl çalıştığına pencere aralamak demektir. Tim Tully bu gerçeğin çok iyi farkındaydı ve meyve sinekleri ile çalışmasının nedeni de buydu.

Tim Tully meyve sineklerinde hafıza mekanizmasını nasıl araştırdığını şöyle anlatıyordu:

"Eğer sineklere bir şeyleri hatırlatmanın yolunu bulabilirsek, sineklerin genlerinde değişiklikler meydana getirerek bu değişikliklerin hafızayı nasıl etkilediğini gözlemleyebiliriz. Genlerde

meydana getireceğimiz bu değişikliklerden bazıları hafıza genlerini etkileyeceği için, ortaya çıkacak sinekler de unutkan olacaktır. Hangi genlerin etkilenmiş olduğunu bularak hafızanın mekanizmasını keşfedebiliriz."

Profesör Tim Tully araştırması için özel bir aygıt geliştirmişti. İçerisine koyduğu sineklerin hissedeceği fakat onları sakat bırakmayacak güçte, düşük bir elektrik akımı verebileceği bir tüp yaptı. Tabanında elektrik akımını iletecek kabloların bulunduğu bu küçük saydam tüpe birkaç düzine sineği yerleştirdi. Sineklere beş nanoamper (bir nanoamper, bir amperin milyarda biri) düzeyinde elektrik şoku verdi. Sinekler, ayaklarındaki bu şokla beraber bir şey daha hissettiler. O da Tim'in, elektrik şoku ile aynı zamanlı olarak ortama verdiği nahoş bir kimyasal kokuydu. Tim, aygıta iki ayrı tüp daha ekledi; bunları ilk tüpe, tüpün altına gelecek şekilde bağladı. Sinekler ilk tüpten sonra asansöre benzer bir mekanizma ile bir alt kata indirildiklerinde, iki tüpten birini seçebileceklerdi. Tüplerden birinde güzel bir koku, diğerinde Tim'in kullandığı nahoş kimyasal koku bulunuyordu. Bu denemenin amacı sineklerin elektrik şoku ve kötü kokuyu özdeşleştirerek bunları birlikte hatırlamalarını sağlamak ve bunu zaman içinde ne oranda hatırlayacaklarını test etmekti.

Elektrik şokuna ve kötü kokuya maruz kalan sinekler bir alt kattaki tüplerin seviyesine indirildiler. Sineklerin alt kattaki tüplerden hangisini seçeceği, hatırlayıp hatırlamadıklarını gösterecekti. Eğer sinekler kötü koku ile birlikte elektrik şokunu da hissettiklerini hatırlarlarsa, kötü kokulu tüpten uzak duracaklardı.

Beklendiği gibi, sinekler elektrik şoku ile özdeşleştirdikleri kötü kokulu tüpten uzak durdular. Bu hareketleri onların "hatırladığını" gösteriyordu. Tim şu sorulara yanıt bulmaya çalıştı: Acaba sinekler aradan belli bir süre geçtikten sonra da bu tecrübeyi hatırlamaya devam edecekler mi? Diğer bir deyişle, elde edilen tecrübe uzun süreli hafızaya kaydedilecek mi? Bunu öğrenmenin tek yolu sinekleri yukarıda açıklandığı şekilde eğitip birkaç saat veya birkaç günlük aralıklarla alt kattaki tüplere indirerek hangi tüpü seçeceklerini belirlemekti. Tim sineklere ver-

diği şokların sayısını ve şoklar arasında geçen zamanı da değiştirerek farklı uygulamaların hafızayı ne şekilde etkileyeceğini belirlemeye çalıştı.

İki hafta sonra bütün veriler elde edilmişti ve analize hazırdı. Deneyler çok ilginç sonuçlar ortaya koydu. Sineklerin öğrenmeleri için "tekrar" şarttı. Tek bir şoka maruz kalan sinek, bu tecrübeyi dört, beş veya daha fazla sayıda şok alan sineğe göre daha az hatırlıyordu. Ayrıca tekrarlar arasındaki süre de çok önemliydi. Sineklere bu şoklardan on tanesinin birbiri ardına uygulanması tek şoka göre pek bir avantaj sağlamadı. Ancak her bir şoktan sonra 15 dakika beklenir ve diğer şok ondan sonra verilirse, sinekler öğrendiklerini uzun bir süre unutmuyor yani öğrendiklerini uzun süreli hafızaya kaydediyorlardı. Tim bunları anlatırken, dinleyiciler arasındaki çok sayıda öğrenciye yönelik olarak şu nasihati vermeyi ihmal etmemişti: "Elde ettiğimiz sonuçlar, eğer sınav gününe kadar bekler ve ancak o zaman öğrenmeye çalışırsanız hemen unutacağınızı, gerçekten öğrenmek istiyorsanız araya zaman koyarak ve tekrarlayarak çalışmanız gerektiğini gösteriyor".

Yeni öğrenilen bir bilgi, bir metnin bilgisayarın RAM dediğimiz geçici hafızasına kaydedilmesine benzer bir şekilde, geçici hafızaya kaydedilir. O nedenle bu tür hafızaya "kısa süreli hafıza" denir. Uzun süreli hafızaya kaydedilmesi ise bilginin, bilgisayarın ana belleğine kaydedilmesi ile eşdeğerlidir. Eğer RAM'deki bilgiyi ana belleğe kaydetmezseniz, o arada da elektrik kesilirse yazdıklarınızın tamamını kaybedersiniz. Ana belleğe kaydedilen bilgi bilgisayar açılıp kapatılsa da, arada elektrik kesintisi olsa da silinmez, çünkü ana bellekte o bilgiye ait fiziksel bir değişim meydana gelmiştir. Bilginin bilgisayarda kalıcılığını sağlayan da bu fiziksel değişimdir. Uzun süreli hafızaya kaydedilen bilgiler de tıpkı bu bilgisayar örneğinde olduğu gibi kalıcıdır. Çünkü beyinde fiziksel birtakım değişiklikler meydana gelmiş, yeni proteinler sentezlenmiş ve sinirler arasında yeni bağlantılar oluşturulmuştur. Onun içindir ki uzun süreli hafızaya kaydedilen bilgi veya hatıraların tanımı için "anesteziye dayanıklı hafıza" deyimi de kullanılmış-

tır. Çünkü anestezi ile tamamen uyutulsak da, uyandığımızda o bilgileri yine hatırlarız.

Beynimizde yaklaşık yüz milyar civarında sinir hücresi (nöron) ve bunların kendi aralarında oluşturdukları "sinaps" adını verdiğimiz trilyonlarca bağlantı vardır. Uzun süreli hafızaya bilgi aktarımı, sinirler arasında yeni sinapsların oluşmasını ve bu yeni bağlantıların zaman içinde muhafaza edilmesini sağlar.

Tully'nin önderliğindeki araştırma grubu bu deneyleri bir derece daha ileri götürdü. Üzerinde birkaç yıl çalıştıktan sonra hafızadan sorumlu olduğuna inandıkları CREB (*cAMP response element binding protein*) adlı geni, yapay yollarla sineklerden bazılarına aktararak sonucun ne olacağına baktılar. İkinci bir grup sinekte ise CREB proteinini etkisiz hale getirdiler. Bir diğer deyişle, geliştirdikleri bu iki sinek hattından birinde normalden çok daha fazla CREB proteini üretildi, diğer hatta ise CREB proteininin seviyesi sıfırlandı. Eğer CREB gerçekten hafızadan sorumlu gen ise, normal sineklere bu genin aktarılması CREB proteininin vücuttaki miktarını artıracak ve sineklere güçlü bir hafıza kazandıracaktı. İkinci hattaki sinekler ise, elektrik şokunun sayısı ne kadar artırılırsa artırılsın hiçbir şey hatırlayamayacak ve Tully'nin deney cihazında alt seviyeye indirildiklerinde fark gözetmeden, tamamen şansa bağlı olarak kötü ya da güzel kokulu tüplerden birine gideceklerdi.

Sonuçlar olağanüstüydü. Sineklerin eğitimi ne kadar kötü olursa olsun, vücudunda fazladan CREB proteini olan sinekler öğrendiklerini uzun süreli hafızaya kolayca kaydediyordu. Normal sinekler belirli aralıklarla olmak şartıyla tekrarlamayla öğrenebilirken, bu sinekler tek bir seansta öğrendiklerini uzun süre unutmadılar. Diğer bir ifadeyle, CREB geninin aktarılması onlara fotoğrafik hafıza kazandırmış, CREB geni "susturulan" sinekler ise hafıza kaybına uğramıştı. Bu bulgular CREB geninin hafıza mekanizmasının başrol oyuncularından biri olduğunu kanıtlıyordu.

## Kim İstemez Güçlü Hafızayı?

Columbus Çocuk Hastanesi'nde doktora çalışmalarımı yaptığım sırada, Pazartesi günleri verilen seminerleri dinlemek üzere haftada bir Ohio State Üniversitesi kampüsüne gidiyordum. Bu gidişler sadece fiziki ortamımı değiştirmekle kalmıyor, düşünce dünyamda da beni çok farklı yerlere taşıyordu; çünkü bu seminerlere şehir dışından, sahalarında önemli katkıları olan başarılı bilim insanları davet ediliyordu. Yine bu seminerler sayesinde tıp ve biyoloji dallarında, aralarında Nobel Ödülü almış dört kişinin de bulunduğu başarılı bilim insanlarının araştırmalarını, düşünce ve görüşlerini kendi ağızlarından dinleme şansım oldu. Bu konuşmacılar arasında insanlık tarihinde ilk klonlamayı gerçekleştirerek Dolly adlı koyunu üretmiş olan Keith Campbell da vardı.

O günün konuşmacısı, tıp fakültelerinde okutulan "Nörobilimin İlkeleri" adlı kitabın yazarı ve daha sonra 2001 yılında Fizyoloji ya da Tıp dalında Nobel ödülünü alacak olan Columbia Üniversitesi profesörü Eric Kandel idi. Tim Tully'nin konuşmasında olduğu gibi, konuşmanın yapılacağı salon o gün de tıklım tıklımdı. Papyon kravatı, ağarmış saçları ve yüzünden düşmeyen gülümsemesi ile Eric Kandel ilk sırada oturuyor ve çevresindeki bilim insanları ile sohbet ediyordu. Kandel bilimsel kariyerinin büyük bir bölümünde öğrenmenin ve hafızanın nasıl işlediğini araştıran bir bilim insanıydı ve o günkü seminerde de bu ko-



2001 yılı Fizyoloji ya da Tıp Nobel Ödülü'nün sahibi Eric Kandel

nudaki çalışma ve bulgularını sunacaktı. Fotoğrafik hafıza hakkında konuşurken söyle dedi: "Eminim şimdi aranızda, fotoğrafik hafızaya sahip insanları görünce 'ah keşke benim de fotoğrafik hafızam olsaydı, bütün dersler ne kolay olurdu' diyenleriniz vardır". Kandel devam etti: "Size bir çift sözüm var. Öyle olmadığınız için şükredin. Çünkü fotoğrafik hafıza sahipleri yaşadıkları şeyleri kolay kolay unutamazlar. Çok kötü bir olayı yaşayıp da onu hayatınız boyunca hatırlamanın, unutmak istediğiniz halde bir türlü unutamamanın ne demek olduğunu düşünürseniz ne demek istediğimi çok iyi anlarsınız. Hem onların mutant olduklarını, yani normal olmadıklarını da unutmayın". Kandel'in bu sözlerinden sonra, fotoğrafik hafızanın hiç de imrenecek bir şey olmadığı ortaya çıkıyordu.

## Hafıza Haplarına Hazırlansak mı?

Biyolojik bilim dallarında ilk üçe giren dergilerden biri olan *Cell*'in (Hücre) 1994 yılı Ekim sayısında peşpeşe yayımlanmış iki makale vardı. Bunlardan biri Tim Tully'nin grubunun yaptığı bir çalışmayı aktarıyordu. İkinci makale ise yine aynı araştırma merkezinden Alcino Silva'nın grubunun çalışmasıydı. Her iki makalenin temelde ortak bir yanı vardı. Bu nedenle *Cell* dergisinin editörleri ikisini art arda, aynı sayıda yayımlamıştı. Tim Tully'nin grubu CREB genini meyve sineklerinde, Silva'nın grubu ise aynı geni farelerde çalışamaz hale getirmişti. Bu sinek ve farelerin geri kalan bütün genleri normaldi. Sonuç gerçekten çok ilginçti. Hem sinekler hem de fareler uzun süreli hafıza kaybına uğramış ve öğrendiklerini uzun dönemde hatırlayamamışlardı.

Bu satırları okurken "madem hangi genin ve hangi proteinin hafızadan sorumlu olduğunu biliyoruz, o halde bir hafıza hapı geliştirilemez mi?" sorusunu soruyor olmalısınız. Bu soruyu ilk soranlardan biri de tahmin edeceğiniz gibi, CREB'in hafızadaki önemini çalışmaları ile çözmüş olan Tim Tully idi. Alzheimer gibi özellikle hafızanın zayıflaması ile başlayan ve tamamen kaybolması ile sonuçlanan hastalıkların tedavisinde kullanılabile-

cek olmasının yanı sıra normal insanlara kazandıracağı avantajlar nedeni ile de böyle bir hafıza hapı geliştirmek bütün insanlık için büyük bir buluş olacak, ayrıca milyarlarca dolarlık bir getiri de sağlayacaktır. Böylesine büyük bir potansiyel, bütün gözlerin bu hapı geliştireceklere odaklanmasına sebep oldu. "Hafıza hapı" yabancı bir dilin bir ay gibi kısa bir sürede öğrenilmesini sağlayacak, pek çok alanda üniversite eğitimi almak için gereken dört yıllık süre belki birkaç aya inebilecektir.

Tim, ismini Eski Yunancadan hafıza ile ilgisi nedeniyle seçtiği Helicon Therapeutics adında bir şirket kurdu. Ama işi kolay değildi. Hafızanın iyileştirilmesinden ve geliştirilmesinden sorumlu olan önemli genlerden birinin yalıtılması sadece ilk basamaktı. Önemli olan, bu genin ürününün ilaç haline getirilmesi, ilacın istenilen beyin hücrelerine ulaşması ve o hücreler üzerindeki etkisini belli bir süre devam ettirmesiydi. Daha da önemlisi, ilacın önemli bir yan etkisinin olmaması gerekiyordu. Yoğun çalışmaların devam ettiğini açıklayan şirket yetkilileri, hapın şu anda deneme aşamasında olduğunu ve beş yıl gibi kısa bir süre sonra da insanların hizmetine sunulabileceğini bildiriyor.

Normal bir işlev olması ve milyonlarca yıllık evrim süresince muhafaza edilmiş olması, unutma işlevinin insan hayatı için ne kadar önemli olduğunun göstergesidir. Meyve sinekleri ve farelerde elde edilen sonuçlar değerlendirilirken dikkate alınması gereken bir nokta, fotoğrafik hafıza kazanan sineklerin daha akıllı oldukları değil, öğrenmek ve hatırlamak için daha az zamana ihtiyaç duymuş olmalarıdır. Yeni bir konuyu öğrenirken birkaç defa okumamız veya hafızamızda kalanları kâğıda dökerek öğrendiklerimizi kalıcı kılmamız gerekebilir. Tekrar etmek, belki de önemli ve gerekli olan bilgilerin seçilip sadece o bilgilerin akılda tutulmasını sağlamak, gereksiz bilgilerin boş yere hafızada yer işgal etmesini önlemek için geliştirilmiş bir mekanizma olabilir. Eğer yani öğrendiğimiz şeyleri uzun süreli hafızaya yerleştirmek için sadece bir defa okumamız yetseydi, seyrettiğimiz filmlerde geçen konuşmaları, yemek kuyruğunda arkadaki iki kişinin konuşmasını veya gazetede okuduğumuz haberleri

de uzun süreli hafızaya kaydediyor olacaktık. Özellikle geçmişte yaşanmış acı hatıraların bizlerle yaşayacak olması, devamlı acı verecek bir kaynağa dönüşmesi de güçlü bir hafızanın yan etkileri olacaktır. Hafıza hapı her ne kadar mucize olarak görünüyorsa da, olayı geniş boyutları ile değerlendirdiğimizde getirdiği avantajlar ile götürdükleri arasında verilecek kararın çok zor olacağı bir gerçek.

X. Bölüm

# Kök Hücreler: Tedavide Mucize

Beş yaşındaki Eren'in yaşamının neredeyse yarıdan fazlası kan kanseri ile mücadele ile geçmiş, küçük vücudu bitkin düşmüştü. Anne ve babası ona belli etmiyorlardı ama Eren'i düşündüklerinde ikisinin de gözleri yaşarıyor, derin bir hüzne kapılıyorlardı. O kötü ihtimali düşünmek bile istemiyorlardı ama ihtimalin büyüklüğü karşısında hissettikleri çaresizlik dayanılmazdı. Tanıdıkların, eş dostun katkılarına yıllardır biriktirdiklerini de ekleyerek Eren'i filmlerden ve televizyondan gördüğü o çocuk cennetine, Disney World'e götürmüşlerdi. Eren, çevresindeki yetişkinlerin hayranlık ve şaşkınlıkla izlediği üzere, "her şey normalmiş" gibi yaşamını sürdürüyordu. Bu geziler sırasında o kısa ömrünün en güzel anlarını yaşamış, Miki Fare'yle çektirdiği fotoğrafı çerçeveletip yatağının başucuna koymuştu.

Çocukların, hayatı sevinç ve kederleri ile olduğu gibi kabullenmeleri beni hep derinden etkilemiştir. Yakalandıkları o ber-

bat hastalığın kendilerini nereye götürdüğünü bilmeden, normal yaşamlarına hiçbir şey olmamış gibi devam ederler.

Aktaş ailesi uzun bir süredir Eren'in kanına uyumlu kemik iliği bulunması için bekliyordu. Çünkü kemoterapi seanslarından sonra tek çare, kemik iliği nakliydi.

Kemik iliği kanda oksijen taşıyan kırmızı kan hücrelerinin ve hastalıklarla mücadele eden, bağışıklık sistemimizin parçası olan beyaz kan hücrelerinin üretildiği bir yerdir. İlk kemik iliği nakli 1968 yılında gerçekleştirildi ve o tarihten beri başarı ile uygulanarak sayısız hastanın hayatı kurtarıldı. Kemik iliği naklini normal kan naklinden ayıran özellik, içerdiği hücrelerden kaynaklanmaktadır. Normal kan nakli ile vücuda aktarılan hücrelerin ömrü sınırlıdır ve bu hücreler belli bir süre sonra ölür. Kemik iliği ise "kan kök hücreleri" adını verdiğimiz bir grup hücreye ev sahipliği yapar. Bu kök hücreler bir yandan bölünerek kendi sayılarını artırırken, diğer yandan kırmızı ve beyaz kan hücrelerine dönüşür. Böylece kemik iliğinden alınan kök hücreler, kan hücreleri için uzun süreli bir kaynak teşkil eder.

Eren'in annesi, babası ve yakınları bir an önce uyumlu bir kemik iliği bulunmasını dört gözle bekliyorlar, ama beklenen bir türlü gelmiyordu.

Onkoloji kliniğinde gecenin geç saatlerinin sessizliğini, arada bir koridorun sonundan nöbetçi hemşireler ve ihtisas öğrencilerinin yükselen sesleri bozuyordu. Eren yatağında çizgi film seyrederken uyuyakalmıştı. Annesi ise internetten indirdiği bir makalede kan kanseri ile ilgili son gelişmeleri okuyordu. Doktorun ve ihtisas öğrencilerinden birinin beklenmedik bir anda odaya girmeleri, o gece Eren'in yanında kalacak annesinin kalp atışlarının hızlanmasına ve birden yerinden fırlamasına neden olmuştu. Doktorun yüzündeki ifadeden ne olup bittiğini okumaya çalışırken, duyduğu sözler endişesini sonsuz bir sevince dönüştürdü. "Size iyi bir haberim var" diyerek söze başladı doktor. Kemik iliği bulunamamışı ama iki yıl önce doğum sırasında bir bebeğin göbek bağından elde edilip bir hücre bankasında bekletilmekte olan kan (kordon kanı) Eren'in kanıyla uyuşuyordu. Kemik iliğinde

olduğu gibi kordon kanında da, daha sonra değişik kan hücrelerine dönüşebilme özelliğine sahip kan kök hücreleri bulunur.

## Kordon Kanı

Kordon kanı tedavide ilk defa 1988 yılında kullanıldı. Eren için kullanılacak kordon kanı, doğum anında toplanmış ve dondurulmuştu. O günden beri sıfırın altında 146 derecelik sıvı nitrojen içinde muhafaza edilmekteydi. Hemşire, ellerini donmaktan koruyacak kalın eldivenleri takıp sıvı nitrojen tankının kapağını açtı. Oda sıcaklığındaki havanın buharlaşan soğuk nitrojenle bir anda karşılaşması ve yoğunlaşmasıyla oluşan sis bulutu, tankın ağzından etrafa yayılıyordu. Hemşire, hücreleri zaman kaybetmeden 37 derecedeki su banyosuna aktardı. Burada donu çözülen hücreler, iki yıllık uykularından ilk defa uyanıyorlardı; hazır olduklarında Eren'in vücuduna aktarılacaklardı.

Eren'in vücudundaki kanser hücrelerinin öldürülmesi için uygulanan kemoterapi, tümör hücrelerinin yanı sıra vücuttaki pek çok sağlıklı hücrenin de ölümüne neden olmuştu. O yüzden Eren'in saçları da tamamen dökülmüştü. Eren'in kemik iliği de kemoterapinin kurbanları arasındaydı. Kordon kanı nakli ile hedeflenen şey, vücuda aktarılan bu sağlıklı hücrelerin kemik iliğine yerleşerek normal ve sağlıklı kan hücreleri üretmeye başlamasıydı. Kordon kanındaki kök hücreler kemik iliğine yerleştikten sonra bir kısmı bölünerek sayılarını artırırken, bir kısmı da başkalaşıma uğrayarak kan hücrelerine dönüşür, tükenmeyen bir kan hücresi kaynağı haline gelir. Tedavinin başarılı olup olmayacağını görmek için bir ay beklenmesi ve bu süre sonunda testler yapılması gerekiyordu.

Kan kanserlerinde tedavi oranı 1960'larda % 5'lerde iken tıptaki ilerlemeler sonucu bugün % 90'lara yaklaşmış durumda. Diğer kanser türlerinde elde edilen ilerlemelerle karşılaştırılınca, kan kanserinde çok büyük bir başarı elde edildiğini görüyoruz. Elbette bu başarının diğer kanser türleriyle mücadelede de elde edilmesi için uğraşlar devam etmekte. Kan kanserinde bu oran-

da bir başarının elde edilmesi, er veya geç diğer kanser türleri için de benzer sonuçlar elde edileceğinin müjdecisidir.

Tedavi, ortaya çıkan bazı sorunlara rağmen, Eren'in hayatını kurtardı. Aktarılan hücreler Eren'in kemik iliğine yerleşerek orada çoğalmaya ve kan hücrelerini oluşturmaya başladı.

Eren kadar şanslı olmayan binlerce insan, uyumlu organ beklemekte, bağışlanan organ sayısının azlığı nedeni ile de yaşama veda etmektedir.

Kan hücreleri gibi diğer organları da oluşturacak potansiyeldeki kök hücrelerin elde edilmesi ve bu hücrelerden organların geliştirilmesi, çok sayıdaki hastaya ortalama bir yaşam süresi sağlayacak, sevdikleriyle bir süre daha yaşamı paylaşmalarını mümkün kılacaktır. "Süpermen" olarak tanıdığımız Amerikalı aktör Christopher Reed gibi, kaza sonucu omuriliği zedelenmiş hastalar tekrar yürüyebilecek, tekerlekli sandalyeye bağlı kalmaktan kurtulup temel yaşamsal ihtiyaçlarını bakıcıya muhtaç olmadan yerine getirebileceklerdir. Şimdiye kadar sadece bilimkurgu filmlerinde gördüğümüz bu senaryolar artık günlük yaşantımızın gerçekleri arasına girmeye başladı. İşte bunu sağlayan mucize, "kök hücreler" adını verdiğimiz ve vücudumuzu oluşturan 200'ü aşkın hücre tipinden her birine dönüşme kapasitesine sahip hücrelerdir. Eren'in hayatını kurtaran ve kordon kanında bulunan kök hücreler, yeni kan hücrelerini üretme potansiyeline sahip ise de bu hücrelerin diğer doku hücrelerini, örneğin bir beyin hücresini veya bir kas hücresini meydana getirme kabiliyetleri son derece sınırlıdır. Çünkü kordon kan hücreleri, belli ölçüde "başkalaşmış" hücrelerdir. Biyolojik anlamda "başkalaşım", hücrelerin değişim ve gelişimlerini tamamladıktan sonra, en son safhada dönüşecekleri hücre tipinin belirlenmiş olmasıdır. Kordon kanı hücreleri, kanı oluşturan hücrelere dönüşmek üzere başkalaşmıştır. Gerektiğinde kan hücrelerinden herhangi birine dönüşebilirler.

## Yetişkin Kök Hücreleri

Kanda kök hücrelerin keşfedilmesi, bilim insanlarına diğer dokularda da o dokuya özel kök hücrelerin olabileceği fikrini ver-

di. Nitekim geçtiğimiz son on yıl içinde farklı dokularda, o dokuya özel kök hücrelerin varlığı keşfedildi. Beyindeki kök hücreler sinir hücrelerini, kas dokusuna özel kök hücreler ise kas hücrelerini meydana getirir. Bu nedenle bu tür kök hücrelere "yetişkin kök hücreler" adı verilir.

Yetişkin kök hücrelerin işlevinin, ait oldukları dokunun devamını sağlamak ve gerektiğinde onu tamir etmek olduğu düşünülüyor. İlk keşfedildiklerinde sadece sınırlı sayıda dokuda bulundukları düşünülen bu hücrelerin pek çok dokuda var olduğunun bulunması, birçok organ ve doku rahatsızlığının tedavisinin de mümkün olacağını müjdeliyordu.

Yakın zamana kadar bilim dünyasındaki genel kanılardan biri, sinir hücrelerinin çoğalmasının doğumla birlikte durduğu ve yeni sinir hücrelerinin oluşmadığı yönündeydi. 1990'lara kadar devam eden bu kanı, sinir kök hücrelerinin bulunması ile değişmek zorunda kaldı. Çünkü sayıları çok az olmasına rağmen, yetişkin sinir kök hücrelerinin bulunduğu ve bu hücrelerin bölünmeye ve yeni sinir hücreleri meydana getirmeye devam ettiği ortaya çıktı.

Rockefeller Üniversitesi profesörlerinden Arjantin asıllı Fernando Nottebohm, bilimsel kariyerini kuşların melodik sesler çıkararak ötmeyi nasıl öğrendiğini ve beyinde bu işi üstlenen sinir hücrelerinin bu işlevi nasıl gerçekleştirdiğini anlamaya adamış bir bilim insanı. Nottebohm kuşların melodik ses çıkarmayı yumurtadan çıktıktan kısa bir süre sonra öğrenmeye başladığını ve yetişkin bir kuşun farklı anlamları olan bir düzineden fazla farklı ses çıkarabildiğini belirtiyor. Kuşlar da insanlar gibi, değişik sesler çıkarmayı diğerlerini taklit ederek öğrenir. Nottebohm ve ekibinin çalışmaları, gelişim sürdükçe kuşların beyninde ses oluşturmayı sağlayan sinir hücrelerine yenilerinin eklendiğini ve ölen sinir hücrelerinin yerlerini yeni sinir hücrelerine bıraktığını gösterdi. Bu değişim, kuşların yeni sesler öğrenmelerine paralel biçimde gerçekleşiyordu. Yani her ilkbaharda kuşlar yeni sesler öğreniyor ve beyinlerine yeni sinir hücreleri ekleniyordu. Daha sonra Princeton Üniversitesi'nden Elizabeth Gould,

sinir kök hücrelerinin primat beyninde de var olduğunu keşfetti. 1998 yılında İsveçli ve Amerikalı bilim insanlarından oluşan bir grup, insan beyninde de sinir kök hücrelerinin varlığını bilim dünyasına duyurdu. Bu araştırmacılar ölümcül hastalardan izin aldıktan sonra onların kan dolaşımına, DNA'nın dört bazından biri olan timin bazının bir türevini enjekte ettiler. Bromodeoksi üridin (BrdU) adı verilen bu kimyasal madde, hücrelerde yeni sentezlenen DNA molekülüne eklenir ve onun bir parçası olur. O güne kadar sinir hücrelerinin insan beyninde çoğalmadığı, dolayısıyla yeni DNA sentezlemeye de ihtiyaçları olmadığı düşünülüyordu. Eğer bu doğru ise beyindeki sinir hücrelerinin hiçbirinin BrdU'yu taşımaması gerekirdi. Oysa bu hastalara beyin otopsisi yapıldığında, beyinlerinin "hipokampus" adı verilen bölgesinde BrdU içeren hücreler bulundu. Yani bu ölümcül hastaların beyinleri, hayatlarının son saatlerinde bile yeni sinir hücreleri üretmişti. İnsan beyninde kök hücrelerin varlığı böylece ispatlanmış oluyordu.

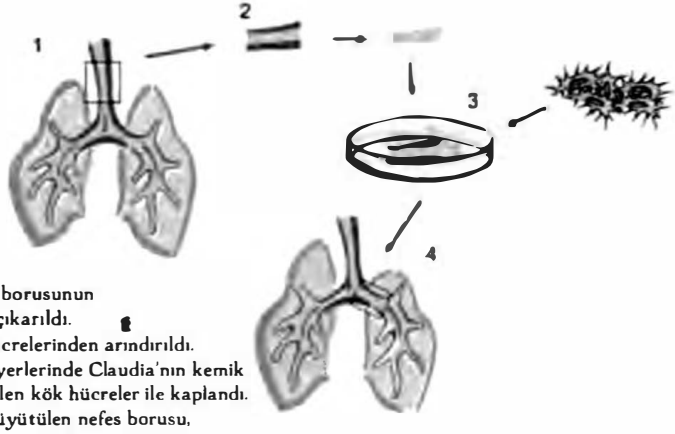
Bu buluşlar üzerine bilim insanları sinir kök hücrelerinden faydalanarak sinir sistemi rahatsızlıklarını tedavi etmenin yollarını aramaya başladılar. Böyle bir tedavinin en etkin yolu, bu hücreleri yalıtarak laboratuvar şartlarında çoğaltmak ve hastanın beyninin zedelenmiş veya iş görmeyen bölgelerine aktarmak olacaktır. Örneğin, Parkinson hastalığına yakalanmış bir kişiden elde edilecek sinir kök hücreleri laboratuvar şartlarında çoğaltılıp beyinde dopamin üreten hücrelerin yerine aktarılarak hastanın tedavisi sağlanabilir.

Kök hücre tedavisi vücuttaki hemen her organa veya dokuya uygulanabilir. İnsülin üretecek pankreas kök hücreleri birinci tip şeker hastalığı olan kişilerin pankreasına yerleştirilebilir veya kas kök hücreleri kalp krizi geçirmiş bir hastanın zedelenmiş ve çalışmaz hale gelmiş kalp kaslarına aktarılarak bu kasların tamiri sağlanabilir. Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar, kök hücrelerin aktarıldıkları organ veya dokunun bir parçası haline gelerek onların normal işlevlerine katıldığını gösteriyor. Kök hücrelerin bu olağanüstü özellikleri, şim-

diye kadar tedavisi imkânsız olan çok sayıda rahatsızlık için bir ümit ışığıdır.

Beyin ve kanda keşfedildikten sonra, yetişkin kök hücreleri kan damarlarında, gözün ağtabaka ve saydam tabakasında, iskelet kaslarında, deri ve karaciğerde, ince bağırsaklarda, diş etinde ve kalpte de keşfedildi. Her dokuda bulunmaları, gerektiğinde o dokuların tamirinde kullanılabileceklerini veya dokunun tamamen yeniden oluşturulabileceğini müjdelemektedir.

Nitekim, geçtiğimiz günlerde verem hastalığı yüzünden nefes borusunun bir bölümü tahrip olmuş ve bu nedenle akciğerinin yarısını kaybetme tehlikesiyle karşı karşıya kalmış bir hastaya, kendi kök hücrelerinden oluşturulan bir nefes borusu aktarıldı. Otuz yaşında, iki çocuk annesi Claudia Catillo'nun nefes borusunu sol akciğerine bağlayan bölüm işe yaramaz hale gelmişti. Birkaç adım attıktan sonra nefesi daralıyor ve durması gerekiyordu. Doktorlar önce sol akciğerini tümüyle almayı düşündüler. Ama bunu son çare olarak bir tarafa koyup son yıllarda geliştirilen bir yöntemi denemeye karar verdiler. Bu çalışmayı İspanya'dan, İngiltere'den ve İtalya'dan bilim insanları ve doktorlardan oluşan bir ekip yürüttü. İlk olarak 51 yaşında beyin kanamasından ölen bir hastanın ölmeden önce bağışladığı nefes borusu alındı. Bu nefes borusu İtalya'daki Padova




1. Bağışlanan nefes borusunun bir kısmı kesilip çıkarıldı.
2. Bu parça önce hücrelerinden arındırıldı.
3. Daha sonra besi yerlerinde Claudia'nın kemik iliğinden elde edilen kök hücreler ile kaplandı.
4. Laboratuvarda büyütülen nefes borusu, Claudia'nın nefes borusunun sol akciğere giden ve verem hastalığı nedeni ile tahribata uğrayan kısmı çıkarılarak onun yerine eklendi.

Üniversitesi'nde geliştirilen bir teknikle hücrelerinden arındırıldı. Geriye, yalnızca kıkırdaktan oluşmuş hücresiz bir tüp kalmıştı. Öte yandan Castillo'nun kemik iliğinden elde edilen kök hücreler İngiltere'deki Bristol Üniversitesi'nde, nefes borusunu oluşturacak hücrelere laboratuvar koşullarında dönüştürülerek çoğaltıldı. Sayıları artan bu hücreler daha sonra hücrelerinden arındırılmış nefes borusuna aktarıldı. Uygun sıcaklık ve besi ortamında tutulan bu hücreler, yeni nefes borusunu oluşturacak şekilde tüpü kapladı. İyice yerleşmeleri için laboratuvar koşullarında dört gün daha bekletildiler. Ortaya çıkan yeni nefes borusu İspanya'ya götürülerek Barselona Üniversitesi'nde Castillo'nun vücuduna aktarıldı. Castillo'nun tedavisinde yetişkin kök hücreleri kullanıldı. Bu hücreler onun kemik iliğinden elde edildi. Normalde kan hücrelerine dönüşmek üzere programlanmış olan kemik iliği hücreleri, laboratuvarda özel işlemlerle nefes borusunu kaplayan epitel hücrelerine dönüştürüldü. Elde edilen başarı çok önemli, çünkü organ bulmak ümidiyle bekleyen milyonlarca insan için tünelin ucunda bir ışık görünmüş olması anlamına geliyor. Eğer hastanın kendi hücreleri kullanılarak 7,5 cm uzunluğunda bir nefes borusu yapılabiliyorsa, yine hastanın kendi hücreleriyle böbrek, dalak, bağırsak ya da kalp de yapılabilir demektir. Büyük olasılıkla birçoğumuz önce görece küçük ve basit organların, örneğin dalağın hastaların kendi hücrelerinden elde edilerek laboratuvarlarda büyütüldüğü ve organ nakillerinde rutin olarak kullanıldığı günleri görecek. Kalp gibi daha karmaşık organların elde edilmesiyse yalnızca zaman meselesi.

Yetişkin kök hücrelerin bu mükemmel özellikleri yanında, maalesef kullanımlarını kısıtlayan dezavantajları da var. Sayılarının azlığı nedeni ile bulunmaları ve saf olarak yalıtılmalarının, laboratuvar şartlarında çoğaltılmalarının zorluğu bu dezavantajların en önemlileri. Ayrıca yetişkin dokulardan elde edilmelerinden dolayı, DNA yapılarında çevre faktörleri etkisiyle arzu edilmeyen değişikliklerin birikmiş olması ihtimali de daha yüksek. DNA'daki bu değişiklikler, kök hücrelerinin ak-

tarıldığı hastada genetik bozuklukların ortaya çıkmasına neden olabilir. Yetişkin kök hücrelerinin bu dezavantajlarını taşımayan ve tedavi açısından onlardan çok daha üstün özelliklere sahip bir diğer kök hücre grubu daha var ki, elde edildikleri gelişim döneminden dolayı "embriyonik kök hücreler" olarak adlandırılıyorlar. Tıpta bir çığır açacak ve kişiye özel organ ve dokuların üretimi ile ölümcül hastalıkların tedavisini sağlayacak olan, işte bu embriyonik kök hücrelerdir.

## Embriyonik Kök Hücreler

Embriyonik kök hücrelerin daha iyi anlaşılabilmesi için birlikte genel biyoloji bilgilerimizin embriyoloji kısmını hatırlamaya çalışalım.

Yaşam, yumurta hücresi ile sperm hücresinin birleşip kaynaşması ile ortaya çıkan tek bir hücre ile başlar. Bu hücre önce iki hücreye bölünür, onların da bölünmesi ile hücre sayısı dörde, dört hücrenin bölünmesi ile de sekize çıkar. Her bölünme ile var

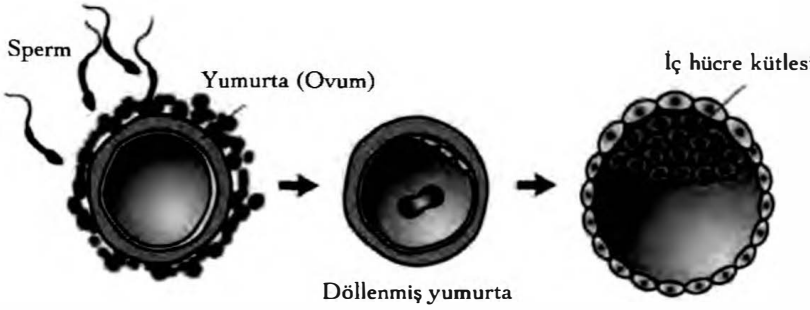


Embriyonik kök hücreleri, insan vücudunda bulunan yaklaşık 200 kadar farklı hücreden her birine dönüşme potansiyeline sahiptir.

olan hücrelerin sayısı ikiye katlanarak artar. Ana rahminde ilk beş gününü tamamlamış olan embriyo, içi boş küçük bir topu andırır ve hacmi de bu cümlenin sonundaki noktadan biraz daha büyüktür. Embriyonik kök hücreler, işte bu devrede embriyonun iç kısmında oluşan bir grup hücredir. Bu hücreler, daha sonra embriyonun gelişmesi ile ortaya çıkacak canlıyı oluşturan her türlü dokuya ve organa dönüşürler.

İnsan vücudunda yaklaşık 200 kadar farklı hücre çeşidi bulunduğunu düşünürsek, embriyonik kök hücrelerden her biri bu 200 çeşit hücrenin her birine dönüşme potansiyeline sahiptir. Bilimsel olarak "pluripotensi" olarak adlandırılan bu özellik, embriyonik kök hücrelerin tıpta çığır açacak mucizevi hücreler olarak algılanmasının ana nedenidir. Bu daldaki ilerlemelerin devam etmesi ile gelecekte her bir ferde ait kök hücreler elde edilebilecek ve laboratuvarda değişik dokulara veya organlara dönüşmeleri sağlanarak organ yetmezliği denilen ve her yıl yüz binlerce insanın yaşamını yitirmesine sebep olan sağlık sorunu da tarihe karışacaktır.

Biraz önce belirttiğim gibi, yumurtanın ve spermin ana rahminde birleşmesinden beş altı gün sonra embriyo yaklaşık 100-150 hücreden oluşan bir topu andırır. Bu devredeki embriyoya "blastosist" adını veriyoruz. Blastosistin iki katmanı vardır. Bunlardan dış katman daha sonra plasentayı, iç kısımda bulunan hücreler ise fetusu ve onun gelişimiyle ortaya çıkacak yeni bir ferdi oluşturur. Ana rahminde büyümesine devam eden embriyo üçüncü haftada incelendiğinde, o güne kadar başkalaşmadan sadece çoğalarak sayıları artan bu iç kısım hücrelerinin (embriyonik kök hücreler) değişime uğrayarak üç farklı katman oluşturmaya başladığı gözlenir. Bu safhadaki embriyo "gastrula" olarak adlandırılır. Gastrula safhasındaki embriyoda oluşan bu üç katmandan onlarca farklı hücre tipi, organ ve dokular meydana gelecektir. Bu üç katmana içeriden dışarıya doğru endoderm, mezoderm ve ektoderm adları verilir. Her bir tabakanın meydana getireceği hücre ve doku tipi bellidir ve hep aynıdır. Örneğin endodermden pankreas, karaci-



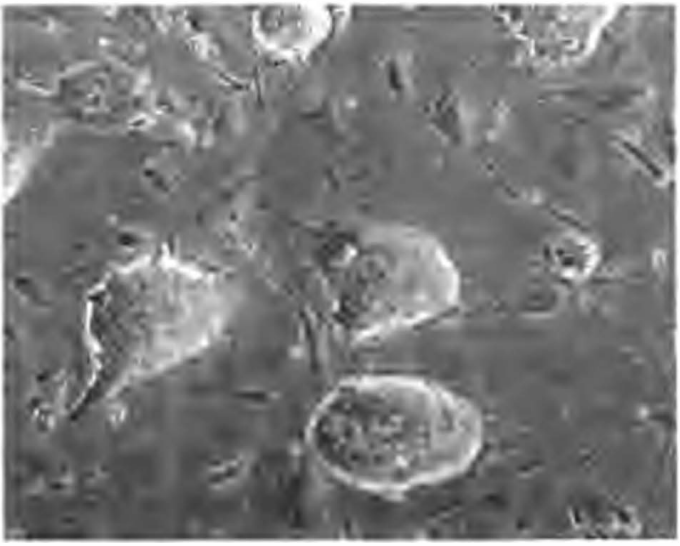

Embryonik kök hücreleri blastosist devresindeki embriyonun iç hücre kütlesinden elde edilir.

ğer, tiroid bezi, akciğerler ve safra kesesi; mezodermden kemik iliği, çizgili ve çizgisiz kaslar ile kalp kası, kalp ve damarlar ve böbrekteki tübüller gelişirken, en dıştaki ektoderm tabakası deriyi, sinirleri, beyindeki hipofiz bezini, gözleri ve kulakları oluşturur.

Embriyonik kök hücreleri blastosist devresindeki embriyodan elde edilir; blastosist embriyosunun iç kısmındaki hücreler yalıtılarak laboratuvar şartlarında çoğaltılır. Hatırlanacağı gibi bu devrede hücreler başkalaşmadan, sadece bölünmeye devam ederek sayılarını artırır. Embriyodan çıkarılıp laboratuvarda doku kültürü tabaklarına yerleştirilen embriyonik kök hücreler, uygun besiyeri ile beslendiklerinde başkalaşmadan çoğalmalarına devam ederler.

## 1998: İnsan Embriyonik Kök Hücrelerinin İlk Kez Yalıtılması ve Etik Tartışmaların Başlangıcı

Wisconsin Üniversitesi profesörlerinden James Thompson, 1998 yılında bir ilke imza atarak "insan" embriyonik kök hücreleri yalıtmış olduğunu bilim dünyasına duyurdu. O güne kadar yapılan bu tür çalışmalarda fare kök hücreleri kullanılmaktaydı. Thompson "insan" embriyonik kök hücrelerini, blastosist devresindeki bir embriyonun hücrelerini birbirinden ayrıştırarak elde etmişti. Embriyonik kök hücrelerin bu yöntemle elde edilmesi, hücrelerin kaynağı olan embriyonun yaşamının sonu demek olduğu için, doğal olarak etik açıdan sorular doğurdu.



Embryonik kök hücreleri besi tabaklarında

Özellikle kürtaj ve tıbbi tahliye (anne ve çocuk sağlığının tehlikeye düşmesi nedeniyle düşük yaptırılması) karşıtı gruplar, embriyonik kök hücrelerin bu şekilde temininin aslında cinayet olduğunu, çünkü birer "canlı" olan embriyoların ortadan kaldırılmasını gerektirdiğini öne sürdüler. Yöntemin yasaklanması için yetkili mercilere baskı yapmaya başladılar. Bilim dünyasında ise tıp tarihinin en büyük mucizesi olan embriyonik kök hücrelerin keşfinin, çok sayıda hastalık için tedavi potansiyeli anlamını taşıdığı ve bu hücreler için kullanılacak embriyoların nasılsa ortadan kaldırılacak olduğu gerçeği üzerinde durularak, kanuni yasaklamaların tıbbın gelişimi için büyük bir engel olacağı savunuluyordu.

Tüp bebek yani "in vitro fertilizasyon" adı verilen teknik, çocuk sahibi olmakta güçlük çeken çiftlerin rüyalarının gerçekleşmesini sağlayan bir işlemdir. Anne ve baba adayından alınan yumurta ve sperm hücreleri önce laboratuvarda bir tüpte birleştirilir. Bu döllenme işlemi ile ortaya çıkan tek hücreli embriyolar, birkaç defa bölünmeleri için bir süre daha özel besiyerlerinde ve kuluçka makinelerinde tutulur. Bu embriyolardan bir veya ikisi annenin rahmine yerleştirilir. Bazı ülkelerde üç veya dört, hatta beş embriyonun aktarıldığı da görülen uygulamalar

arasındadır. Bu uygulama, daha fazla embriyo aktararak başarı oranını artırma düşüncesi ile yapılmaktadır. Çünkü uygulamanın ilk yıllarında, bazen aktarılan embriyoların hiçbiri tutmuyordu. Başarı için embriyo aktarımının birkaç kez tekrarlanması gerekiyordu. Teknik geliştirilince başarı oranı da arttı. Özellikle üçüz, dördüz ve hatta beşiz doğumların anne ve babaya yüklediği zorluklar gözlendikten sonra, ABD'de aktarılan embriyo sayısı, başarının düşük olması pahasına da olsa bir veya iki ile sınırlandırıldı.

İlk denemede kullanılmayan embriyolar, hamile kalınmaması halinde gerçekleştirilecek diğer denemelerde kullanılmak üzere dondurulur. Ancak ilk deneme çoğunlukla başarılı olur. Elbette burada ortaya çıkan soru, kullanılmayan diğer embriyolara ne olacağıdır. Eğer ortadan kaldırılacaklarsa neden tıbbi bir mucize gerçekleştirmek için kullanılmasınlar?

Araştırmanın insan yaşamına katkısı açısından baktığımızda üzülerek belirtmem gerekir ki, ABD'de dini inançları nedeni ile embriyolardan kök hücre elde edilmesini önlemeye çalışanlar, Barack Obama başkan oluncaya kadar kök hücre araştırmalarını büyük oranda engellediler. Kırk yaşından sonra "yeniden doğmuş Hıristiyan" olan ABD'nin eski Başkanı George W. Bush, büyük ihtimalle hem kendi inançları hem de temsil ettiği dinci grupların baskısı ile araştırma desteğinin ana kaynağı olan devlet fonlarının insan embriyonik kök hücre araştırmalarında kullanılmasını yasakladı. Buna tek istisna o güne kadar elde edilmiş olan embriyonik kök hücrelerdi. Ancak ilk çalışmalarda, var olan bu kök hücrelerin arzu edilen özelliklere sahip olmadığı açığa çıktı. Örneğin bir kısmı, devamlılıklarının sağlanması için fare hücreleri üzerinde büyütülmüştü yani saf değillerdi. Yeni embriyonik kök hücreler elde etmek şarttı.

Ancak bu talihsiz karar, geleceğin lider ülkelerinin ancak bilimde önder ülkeler olabileceğinin bilincinde olan Obama'mn başkan seçilmesi ile geri alındı ve ABD federal hükümetinin kaynakları, yeniden kök hücre araştırmalarını destekłemek amacıyla kullanılmaya başlandı.

## Sağlık Dostumuz Fareler, Kök Hücre Araştırmalarında da Yol Gösterici Oldu

Farelerin faydasız yaratıklar olduğunu düşünenlerin aşağıdaki satırları okuduktan sonra fikirlerini değiştireceğini tahmin ediyorum. Çünkü görüleceği üzere onların sayesinde tıp araştırmalarında çok önemli ilerlemeler kaydettik. Genetik olarak bize yakınlıkları, genleri üzerinde kolayca değişiklik yapabilmemiz ve onlara gen aktarabilmemiz fareleri tıp araştırmalarındaki en önemli organizma konumuna getirdi. Araştırmalarda sıkça kullanılmalarının bir diğer nedeni de, hem gebelik sürelerinin çok kısa olması (19-20 gün) hem de her defasında çok sayıda yavru doğurmalarıdır (yavru sayısı ortalama 6-10 arasında değişir). Nesiller arasındaki süre böyle çok kısa olunca, genetik yapılarında meydana getirilen değişikliklerin sonuçları kısa bir süre sonra gelecek nesilde takip edilebilir. Araştırma sonuçlarının kısa sürede elde edilmesi, bilimsel gelişmenin hızını artırdığı için son derece önemlidir. Kaynakların çok etkin olarak kullanılması gerekir. Küçük kafeslerde tutulabilmeleri nedeni ile yüzlerce fare küçük bir odada barındırılabilir ve bu nedenle hayvan başına maliyet de düşük olur.

Fare kök hücrelerinin elde edilmesi, insan embriyonik kök hücrelerinin elde edilmesinden yıllar önce gerçekleşti ve tıp araştırmalarında büyük bir çığır açtı. Bu hücreler, genlerin işlevlerinin neler olduğunu öğrenmemizi sağlayan en önemli araçlardan biri haline geldi. İngilizcede *"gene knock-out"* adı verilen ve Türkçeye "gen nakavtı" olarak çevrilebilecek olan teknik, tıp araştırmalarında çok büyük keşifler sağladı. Bu teknik, farede işlevi bilinmeyen bir genin yapısının bozulmasına dayanıyor. Herhangi bir genin hasar görmesi ile canlıda ortaya çıkan anormallikler, o genin normalde ne tür görevler üstlendiğini gösterir. Şimdiye kadar yüzlerce fare geni nakavt edildi ve bu sayı sürekli olarak artıyor. İnsan gen haritasının tamamlanması ile keşfedilen ve sayısı 25-30 bin civarında olan genlerin pek çoğunun işlevleri, bu genlerin farelerde bir bir parçalanması yani nakavt edilmesi ile öğrenilecektir.

Gen nakavtı tekniğini 1980'lerde Utah Üniversitesi'nden Prof. Dr. Mario Capecchi geliştirdi. Capecchi 1970'lerde Utah Üniversitesi'nde laboratuvarını kurarken, genlerde değişiklik meydana getirme fikri imkânsız olarak algılanıyordu. Bırakın belli genleri hedef alıp onlarda değişiklik yapmayı, o günlerde genlerin hücrelere aktarılması bile imkânsız görünüyordu. Fakat 1977 yılında Capecchi New York'taki Columbia Üniversitesi'nden Michael Wigler ve Richard Axel'in yayımladığı bir makale okudu. Bu bilim insanları DNA'yı kalsiyum fosfat adlı kimyasal madde ile karıştırıp besi tabaklarında büyütülen hücrelerin üstüne koyduklarında, DNA'nın hücrelere aktarıldığını gördüler. DNA'ların çoğu hücre tarafından parçalanıyordu, ama hücrelerin milyonda birinde aktarılan DNA çekirdeğe kadar gidiyor ve orada çalışarak kodladığı proteini üretiyordu. Capecchi, gen aktarımında başarıyı artırmak için özel bir enjektör kullandı ve aktarmak istediği DNA'yı doğrudan hücrenin çekirdeğine enjekte etti. Bu yöntemle gen aktarılan hücrelerin sayısı bir milyon kat arttı. Aktardığı genlerin çok az bir kısmı, sadece hücrenin çekirdeğine girmekle kalmamış hücrenin DNA'sı ile yer değiştirmişti; yani "rekombinasyon" adını verdiğimiz mekanizma ile eşlenik dizilimler arasında parça değişimi gerçekleşmişti ("İnsanlığın Kökeni" bölümünde, çekirdekteki rekombinasyon olayını anlatmak için yararlandığımız mezura örneğini hatırlayın). Capecchi sağlıklı genler yanında mutant genleri de hücreye aktarmak ve onları incelemek istiyordu. O günlerde Martin Evans da embriyonik kök hücreleri laboratuvarda büyütmeye, onlardan doku elde etmeye, hatta yine kök hücrelerden başlayarak tam bir fare elde etmeye çalışıyordu. Capecchi, Gordon Konferansları'ndan birinde Evans'ın araştırmalarını kendi ağzından dinledi ve o anda genleri embriyonik kök hücrelere aktarmaya karar verdi. Çünkü eğer embriyonik kök hücrelerde genlerin yapısını değiştirebilirse, bu hücrelerden tam bir fare elde ettiğinde farenin bütün hücreleri değişikliğe uğramış DNA'yı taşıyacaktı. Diğer bir deyişle, Capecchi farede o geni "nakavt" etmiş



Gen nakavtı tekniğini gelistirerek 2007 yılında Fizyoloji ya da Tıp dalında Nobel Ödülü'nü alan Mario Capecchi

olacaktı. Capecchi embriyonik kök hücreleri nasıl büyüteceğini öğrenmek üzere eşi ile birlikte Evans'ın laboratuvarında birkaç hafta geçirdi. Kendi laboratuvarına geri döndüğünde genleri embriyonik kök hücrelere aktarmaya başladı. 1987 yılında ise farede genlerin nakavt edilmesi tekniğini açıklayan makalesini yayımlayarak bilim tarihinde bir ilke imzasını attı.

Mario Capecchi bu keşfi ile 2007 yılında Fizyoloji ya da Tıp dalında verilen Nobel Ödülü'nü iki bilim insanı ile paylaştı: Cardiff Universitesi'nden Martin Evans ve North Carolina Üniversitesi'nden Oliver Smithies. Bu iki bilim insanı da Capecchi gibi, çalışmalarını farelerde genlerin işlevlerinin öğrenilmesi konusunda yoğunlaştırmıştı.

Capecchi'ye Nobel Ödülü'nü kazandıran bu tekniğin nasıl çalıştığını gerçek bir örnekle görelim.

## Genleri Nakavt Etme Tekniği

Doktora sonrası çalışmamı yaptığım sırada projelerimden biri VPAC1 adlı geni nakavt ederek işlevini öğrenmekti. O güne kadar bu genin görevinin ne olduğunu bilmiyorduk.

Farede herhangi bir genin yapısının bozulması işlemi yani genin nakavt edilmesi, embriyonik kök hücreler ile başlar. Hatırlayacaksınız, embriyonik kök hücrelerin en önemli özelliği herhangi bir hücre tipine başkalaşmamış olmalarıdır. Kendi ortamlarından, yani embriyodan ayrıldıkları için laboratuvar besiyerlerinde de başkalaşımlarının önlenmesi gerekir. Bunun için besiyerine özel kimyasal maddeler eklenir. Fare kök hücreleri ile çalıştığımda, başkalaşımlarını engellemek için besiyerlerine "löse-

mi engelleyici faktör" olarak da bilinen ve kısaca LIF diye adlandırılan bir proteini ekliyordum.

Embriyonik kök hücreler çok hassas oldukları için, laboratuvar şartlarında çoğalmalarını sağlamak çok özen gerektirir. Embriyodan ayrıldıktan sonra, laboratuvarda doku kültürü tabaklarına alınırlar; burada çoğalmaları için de besleyici bir hücre tabakası üzerine konmaları gerekir. "Fibroblast" adı verilen besleyici hücreler ise yaklaşık iki haftalık fare embriyolarından elde edilir. Ben de bu nedenle, fare embriyolarından sağladığım fibroblastları besi tabağının tabanını tamamen kaplayacak şekilde çoğaltıyordum. Daha sonra da, bu besleyici hücre tabakası üzerine yerleştirdiğim embriyonik kök hücrelerde gen nakavt işlemini gerçekleştirecektim.

Besleyici hücre tabakası, embriyonik kök hücrelerin çoğalmak için ihtiyaç duyduğu proteinler ile ne olduğunu tam bilmediğimiz faktörler salgılar. Besi ortamına konan fibroblastlar normal şartlarda bölünmeye ve sayılarını artırmaya devam edecekleri için kontrol edilmezlerse embriyonik kök hücreler ile rekabete girerler. Bu nedenle fibroblast hücrelerinin çoğalması, mitomisin C adı verilen bir kimyasal madde ile muamele edilerek durdurulur. Bu madde, besleyici hücrelerin diğer işlevlerini etkilemeden sadece bölünmelerini durdurur. Böylece üzerlerine konan embriyonik kök hücrelerin ihtiyaç duyduğu faktörleri üretmeye devam eder, fakat embriyonik kök hücreler ile rekabet etmezler.

Nakavt projemin ilk aşamasında embriyonik kök hücreleri besleyici hücreler üzerinde çoğalttım. İkinci aşamada üzerinde çalıştığım genin yapısını bozacak DNA parçasını, elektrik şoku vererek bu hücrelere aktardım. Bu DNA, aslında yapısını bozacağım genin DNA'sı ile tıpatıp aynıydı. Ayrıca normalde farenin vücudunda olmayan ve bakteriden elde edilmiş bir antibiyotik direnç genini de o DNA'ya eklemiştim.

Nakavt etmeye çalıştığım VPAC1 geni hücrenin dış yüzünde bulunan almaçlardan biridir. Hatırlanacağı üzere, ligandların almaçlara anahtar-kilit gibi bağlanmaları sonucu hücre içinde bir

seri reaksiyon zinciri başlar. Daha önce yaptığımız çalışmalarda VPAC1 geninin sinir sisteminin gelişiminde önemli olabileceği hakkında veriler elde etmiştik. Genin gerçek rolünü öğrenmenin tek yolu, farede VPAC1 genini nakavt ederek eksikliğinin ne tür anormalliklere neden olduğunu belirlemekti. Projemde önce VPAC1 genini fareden yalıttım ve ortadan bir parçasını çıkarıp yerine bakteriden gelen, neomisin antibiyotiğine direnç sağlayan bir gen ekledim. Bu genin görevi, mezura örneğindeki renkler gibi DNA'nın nereye gittiğini belirlememizi yani onu izleyebilmemizi sağlamaktır; bir bakıma DNA'yı işaretler.

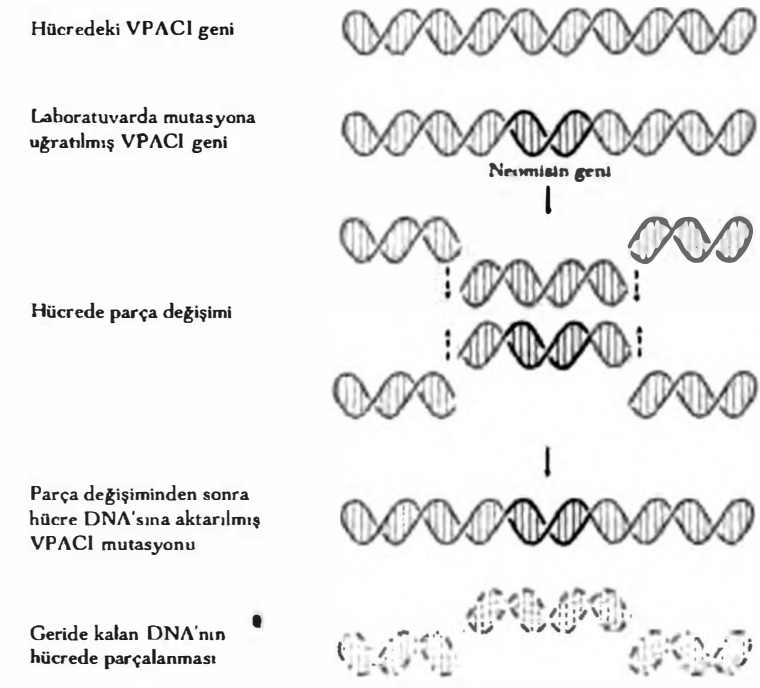
Hazırladığım bu DNA'yı, embriyonik kök hücrelere aktarmak için önce onlarla karıştırdım. Sonra karışımı küçük bir tüpe koyarak DNA aktarımı için özel olarak geliştirilmiş bir cihazda hücrelere kısa süreli elektrik şoku verdim. Hücrelerin zarlarında besin alışverişini sağlayan kapıcıklar vardır. Elektrik şokuna bağlı olarak embriyonik kök hücrelerin bu noktaları saliselik süreler için açılır ve hücrelerle karıştırılmış olan DNA molekülleri bu açıklıklardan hücrenin içine girer. Bu işlem sırasında hücrelerin sadece bir kısmı DNA'yı alır.

DNA aktarımından sonra embriyonik kök hücrelerini besleyici hücre tabakası ile kaplanmış besi tabaklarına aktardım. Bu tabaklara G418 olarak bilinen antibiyotiği de ekliyordum. Normal fare hücreleri, neomisin genleri olmadığı için antibiyotiği kullanamaz ve ölürler. Sadece aktardığım geni almış olan hücreler neomisin genini çalıştırıp G418 antibiyotiğini etkisiz hale getirerek yaşamlarına devam edeceklerdi. Aktardığımız gen, DNA'yı alan hücrelerden bazılarında hücrenin DNA'sına rastgele ekleniyordu. Amacımız VPAC1 genini nakavt etmek olduğu için bu hücreler işe yaramıyordu. Ancak çok az sayıda hücrede aktardığımız gen ile hücrenin kendi VPAC1 geni arasında parça değişimi oluyordu. Bunların oranı % 1 veya daha azdı. Bu hücrelerde parça değişim sonucu hücrenin VPAC1 geninin ortasına neomisin geni aktarılmış oluyordu. Hem neomisin geninin VPAC1 geninin ortasına yerleşmesi, hem de neomisin genini yerleştirmek için VPAC1 geninden bir parçanın çıkarılmış olması VPAC1 ge-

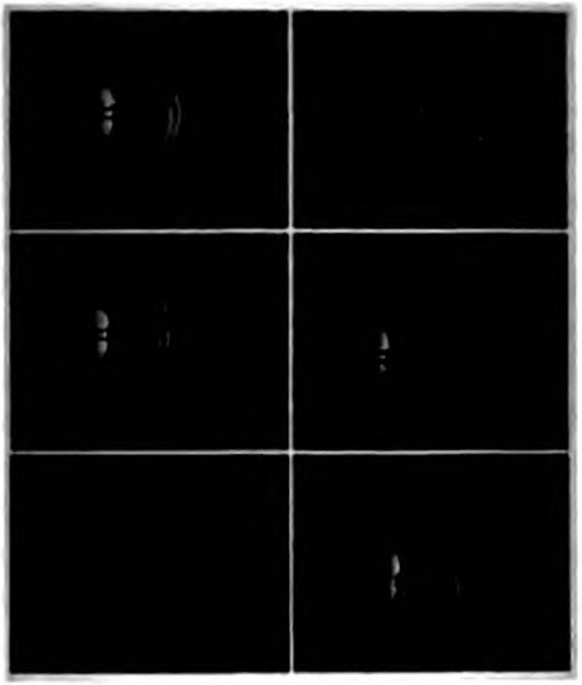
nini işlemez hale getirmiş, diğer bir değişle VPAC1 geni nakavt edilmişti.

Mikroskop altında, VPAC1 geni parçalanmış embriyonik kök hücreleri, siyah renkli farelerden elde edilmiş blastosist devresindeki embriyoların boşluğuna aktardım. (Üç buçuk günlük fare embriyosu, bu cümlenin sonundaki nokta büyüklüğünde, içi boş küçük bir top gibidir.) Kök hücreler kahverengi farenin embriyosundan elde edilmişti; dolayısıyla siyah renkli farenin embriyosuna kahverengi renkli fareden gelen ve VPAC1 geni parçalanmış olan embriyonik kök hücreleri aktarmış oldum. Bu embriyoları, hormon muamelesi yapılarak gebe kalmaya hazırlanmış taşıyıcı farenin rahmine yerleştirdim.

On altı gün sonra fare yavruları doğdu. Yavrular bir haftalık olduklarında kıl renkleri iyice belirginleşir. Yavruların çoğu siyah renkliydi. Embriyonik kök hücreleri aktardığımız embriyolar siyah fareden geldiği için, bu yavrular aktardığımız kök hüc-




Parça değişimi sonucu VPAC1 geninin yapısı bozulduğu için VPAC1 geni işlemez hale gelmiş, diğer bir değişle VPAC1 geni nakavt edilmişti.



Blastosist embriyosuna kök hücre aktarımı

releri yapılarına mal etmemiş olan yavrulardı. Yavrular arasında iki tanesi vardı ki, kıl renkleri karışıktı. Vücutlarının bir kısmı siyah, bir kısmı kahverengi, diğer kısımları kahverengi ile siyahın değişik oranlarda karışımıydı. Bunun anlamı şuydu:

Embriyolara embriyonik kök hücreleri aktardıktan sonra, hücreler sadece bu iki yavru fareyi oluşturan embriyonun yapısına kaynaşmıştı. Embriyonik kök hücrelerin mucizevi bir özelliklerinin, vücudu oluşturan her bir hücre tipine dönüşme potansiyellerinin olduğunu söylemiştik. Bu yavruların embriyolarına aktardığımız embriyonik kök hücrelerin bir kısmı deri hücreleri haline gelmişti. Bu nedenle yavruların derilerinde kahverengi kısımlar vardı. Aktardığımız hücrelerin VPAC1 geni nakavt edilmiş olduğu için, derideki kahverengi hücreler VPAC1 genlerinin çalışmadığını gösteriyordu. İki tür hücrenin karışımı ile meydana gelmiş olan bu hayvanlara "kimera" (İngilizcede *chimera*) adı verilir. Kimeraların derilerinin sadece belli bölümlerinde kahverenginin olması, aktardığımız embriyonik kök

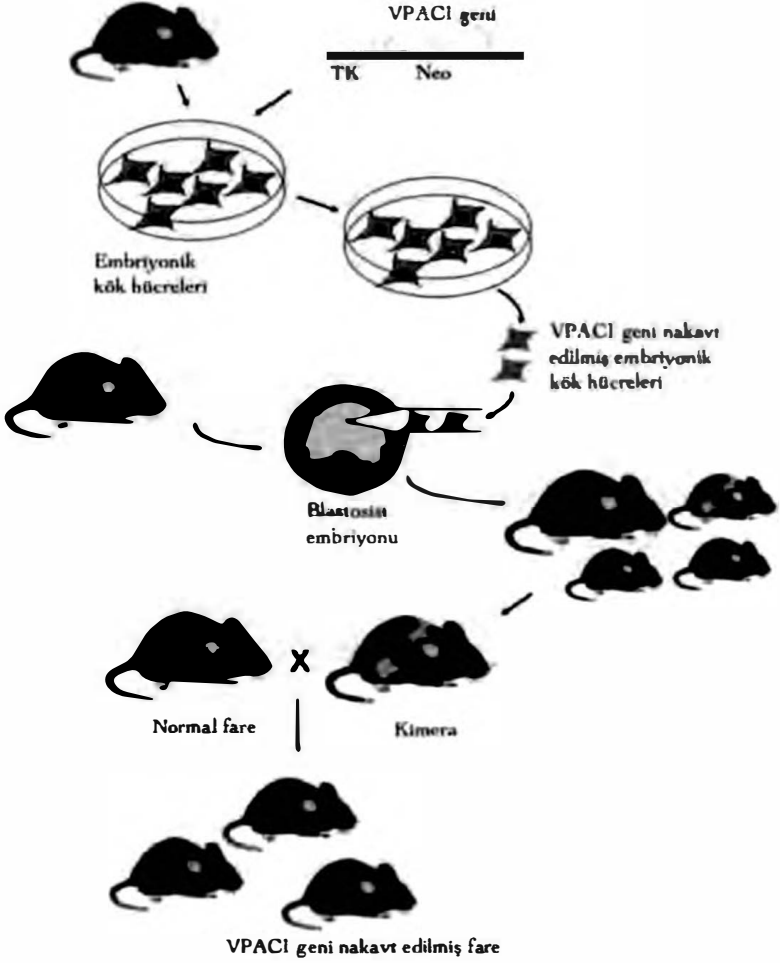
hücrelerin vücutlarının sadece bir kısmını oluşturduğunu gösteriyordu. Derinin yanı sıra diğer dokuların yapısına da girmiş olduklarını biliyorduk.

Asıl arzu ettiğimiz şey ise, diğer dokuların yanı sıra özellikle sperm veya yumurta hücrelerini oluşturacak dokuların (testislerin ve yumurtalıkların) aktardığımız embriyonik kök hücrelerden gelmesiydi. Çünkü VPAC1 geninde oluşturduğumuz değişimin (mutasyon) gelecek nesillere aktarılması, aktardığımız kök hücrelerin testisleri ve yumurtalıkları oluşturması ile mümkündü.

Bunu gerçekleştirmenin bir yolu vardı: Kimeraları siyah farelerle eşleştirmek ve doğacak yavruların kıl renklerine bakmak. Eğer aktardığımız embriyonik kök hücreler eşey dokularını oluşturmuşsa, ortaya çıkacak eşey hücrelerinin yanı sıra doğacak yavrular da tamamen kahverengi olacaktı. Eğer doğan yavrular siyah olursa VPAC1 genindeki mutasyon gelecek kuşağa geçmemiş olacaktı.

İlk embriyo transferinde elde ettiğimiz kimeralar beklediğimiz sonucu vermedi, ama daha sonraki kimeralarda aradığımızı bulduk. Tamamen siyah yavruların yanı sıra tamamen kahverengi yavrular da elde etmiştik. Sadece kahverengi olanları büyütüp kendi aralarında çiftleştirdiğimizde ortaya çıkan yavruların hepsi kahverengiydi ve artık siyah yavru görmüyorduk. Bunun anlamı, bu farelerin kökenlerini VPAC1 genini nakavt ettiğimiz embriyonik kök hücrelerden almış olduğuydu. Beş yıllık bir çalışmanın ardından VPAC1 geni nakavt edilmiş fareler elde etmeyi başarmıştık.

VPAC1 mutasyonunu taşıyan farelerin bağırsaklarında anormallikler vardı. Bu anormallikler sütten kesilmelerinden hemen sonra, katı besinlerle beslenmeye başlayınca ortaya çıkmıştı ve bu hayvanlar kısa bir süre sonra öldü. Bu sonuçlar VPAC1 geninin hayati önem taşıdığını gösteriyordu. Bu satırları kaleme aldığım şu sıralarda, anormalliğin bağırsakların yapısındaki bir sorundan mı yoksa bağırsakların çalışmasını kontrol eden sinirlerin çalışma biçiminden mi kaynaklandığını çözmek için çalışmalar devam etmekte. Bağırsaklarda ortaya çıkan anormalliklerin




VPAC1 geni örneğinde genlerin nakavt edilmesi tekniğindeki aşamalar

yanı sıra pankreasta da sorunlar vardı. Vücutta şekerin kullanılması açısından en önemli hormonları salgılayan bu dokuda anormallik olması, beklemediğimiz bir sonuçtu. VPAC1 pankreasın oluşumunda da önemli bir rol oynuyor olmalıydı, çünkü pankreası oluşturan bazı hücreler gelişmemişti.

Capecchi'nin geliştirdiği yöntemle yüzlerce gen VPAC1 geni örneğinde açıkladığım şekilde nakavt edildi ve edilmeye devam ediyor. Bu çalışmalar sonucunda genlerin işlevlerini öğreniyor ve bu bilgiyi insan sağlığı için kullanmanın yollarını araştırıyoruz. Çünkü tedavinin ilk adımı hastalıkların nedenlerini bilmektir. Nakavt fareler sayesinde, çok sayıda hastalığın ardın-



Kök hücreler kullanılarak geni bozulmuş fare (solda) ve normal kardeşi (sağda)

daki genetik bozuklukları da öğrendik. Yaklaşık beş bin civarında hastalığın genetik bozukluklar sonucu ortaya çıktığı biliniyor. Nakavt teknolojisi bütün bu hastalıkların neden ve nasıl ortaya çıktığı, nasıl ilerlediği ve nasıl bir tedavi uygulanması gerektiği sorularını da büyük oranda cevaplıyor. İnsan sağlığı açısından önemli olan pek çok hastalığa model oluşturdukları için, nakavt fareler araştırma aşamasındaki ilaçların değerlendirilmesinde de kullanılıyor. Son yıllarda genleri vücudun bütün hücrelerinde nakavt etmek yerine sadece belli dokularda ve hücrelerde nakavt edip üzerinde çalıştığımız genin bu dokularda ve hücrelerde ne yaptığını öğrenmeye başladık. Yakın gelecekte Capecchi'nin geliştirdiği bu tekniği kullanarak genlerin çalışma düzeylerini de kontrol edebileceğiz. Bütün bu çalışmalar sağlık açısından önemli bilgiler vermenin yanı sıra temel bilimler açısından da çok önemli açıklamaları beraberinde getirecektir.

## Yaşam Programı

Bu deneyler sırasında tamamen şans eseri olarak çok ilginç ve tüylerimi ürperten bir gözlemim olmuştu. Embriyonik kök hüc-

relerden hangilerinin aktardığım geni almış olduğunu belirlemeye çalıştığım deneylerden birini yapıyordum. Yukarıda bahsettiğim gibi G418 ilacının eklendiği besiyerinde büyüyen hücreler, aktardığım DNA'yı almış olanlardı. Ancak bu DNA'nın VPAC1 geni ile parça mı değiştirdiğini yoksa şansa bağlı olarak herhangi bir kromozoma mı eklendiğini belirlemek için DNA düzeyinde ek deneyler yapmam gerekmişti.

Bu deneyi yapmam için önce G418'de büyüyen embriyonik kök hücreleri teker teker seçip ayrı besi tabaklarında büyütüyor, daha sonra yarısını sıvı nitrojende donduruyor, diğer yarısını DNA yalıtmak üzere biraz daha çoğaltıyordum. DNA düzeyinde kontrolleri yaptıktan sonra nakavt olanlarını belirleyecek ve dondurduğum kök hücreleri derin dondurucudan çıkarıp embriyolara aktaracaktık. Sadece DNA yalıtmam gerektiği için, bu besi tabakalarına mililitresi (yaklaşık bir küp şeker hacmi) bin dolar olan LIF'ten eklememiştim. Çünkü hücreler başkalaşsa da DNA'da bir değişiklik olmayacak ve deneyimin sonucu etkilenmeyecekti.

Birkaç gün sonra hücrelerin yeterince büyüyüp büyümediğini kontrol etmek için onları mikroskop altına koyduğumda tüylerimi ürperten bir görüntüyle karşı karşıya kalmıştım. Önce gördüğüme inanamadım. Besi tabağını mikroskoba iyice yerleştirememiş olabileceğim düşüncesi ile tabağı kontrol ettim, yeterince oturmuştu. Görüş alanımı iyice odaklayarak tekrar baktım. Yine aynı şeyi görüyordum. Bir grup hücre düzenli aralıklarla ve hep birlikte, kalp atımına benzer şekilde kasılıp kasılıp açılıyordu. O güne kadar insan kanser hücrelerinden kan hücrelerine, maymun hücrelerinden kobay hücrelerine kadar çok sayıda hücreyle çalışmış, bir kez dahi hücrelerin hareket ettiğini görmemiştim. Başkalaşımı önleyici LIF'i besi yerine eklemediğim için bu hücreler kendiliklerinden kalp kası dokusuna dönüşecek şekilde başkalaşmışlardı. Birbirleri ile kenetlenmişler ve kalbin bir parçasıymış gibi atıyorlardı. Şaşkınlığım geçer geçmez bir alt katta yer alan ana laboratuvarımızdaki teknisyenleri arayıp hemen yukarı gelmelerini istedim. Onlar da gördükle-

rine inanamadılar ve şaşkınlıklarını çığlık atarak belli ettiler. Bu gözlem bana embriyonik kök hücrelerin gerçekten ne kadar büyük bir potansiyele sahip olduğunu bir kez daha ve kendi deneyimim yoluyla göstermişti.

Başkalaşımı önlemek için herhangi bir önlem almadığımdan bu hücre grubunda kalp kasını oluşturma programı devreye girmiş, hücrelerin kalp kası halinde başkalaşmasını sağlamıştı. Bunu yapan bir grup gendi. Domino oyununu hatırlarsanız, bir defa hareket başlayınca devrilen her bir taş bir sonrakini harekete geçirecek, yani bir sonraki olayı başlatacaktır. Başkalaşım olayı da buna benzer. Önce bir grup gen aktif hale geçer ve hedefleri olan genleri çalıştırır. Onlar da kendi hedefleri olan diğer bir grup geni harekete geçirir. Her defasında hücrede farklı olaylar meydana gelir ve bu başkalaşım bittiğinde, başlangıç noktası ile hiç ilgisi olmayan bir hücre tipi ortaya çıkar; herhangi bir dokuyu andırmayan kök hücreden kalp hücresinin meydana gelmesi gibi. Bunun bir diğer anlamı da şudur: Eğer belli bir dokuyu oluşturmak amacıyla başkalaşım gerçekleştiren o ilk genin veya genlerin (domino taşındaki ilk taşın ve ya taşların) neler olduğunu bilirsek, o genleri harekete geçirerek elimizdeki embriyonik kök hücreleri istediğimiz dokuya dönüştürebiliriz.

Örneğin bir şeker hastası için elimizdeki embriyonik kök hücrelerin pankreas dokusuna dönüşmesini başlatacak genleri harekete geçirerek, bu hücrelerin pankreas hücrelerine dönüşmesini sağlayabiliriz. Pankreas midemizin hemen altında, bağırsaklarla mide arasına yerleşmiş, yaklaşık muz büyüklüğünde bir organdır; yediğimiz gıdalardan faydalanmamızda çok önemli bir rol oynar. Mideden bağırsağa geçen gıdaların sindirilmesi için gerekli çok sayıda enzim ve hormon, işte bu organ tarafından salgılanır. Pankreasa biraz yakından baktığımızda değişik türde hücrelerden oluştuğunu görürüz. Bu hücrelerden özellikle bir grubu (beta hücreleri) çok önemli bir hormon üretir: Kan şekerinin kullanılmasında anahtar rol oynayan "insülin". Yediğimiz gıdaların sindirilmesinin ardından, besin maddelerinin bir kısmı vücudumuzun enerji kaynağı olarak kullandığı bir şekere, gliko-

za dönüştürülür. Pankreas kandaki bu şeker miktarını algılayarak insülin hormonunu salgılar. Kan dolaşımına girerek vücudun değişik organ ve dokularına ulaşan insülin, hücrelerin yemek sonrasında seviyesi artan glikozu kullanmasını sağlar. Böylece kandaki glikoz yani şeker düzeyi kontrol altında tutulur. İnsülin hormonu olmadan vücudun kan şekerinden faydalanması imkânsızdır.

Şimdi kısaca, yaşamın başlangıcından itibaren pankreasın gelişimini takip edelim. Daha önce, embriyonun gelişimi sırasında blastosist adı verilen, küçük bir topu andırdığı bir dönemden geçtiğinden, ayrıca bu devrede topun iç kısmında yer alan, embriyonik kök hücrelerin kökeni olan bir grup hücreden (iç hücre kütlesi) bahsetmiştim. Pankreası oluşturacak hücrelerin kaynağı da yine bu hücrelerdir. Embriyonik gelişim devam ettikçe, daha sonra pankreasa dönüşecek olan hücreler diğerleri ile birlikte endoderm tabakasını oluşturur. Bu hücreler daha sonra başkalaşımlarına devam ederek önce "pankreas tomurcuk hücrelerine" daha sonra da endokrin (yani hormon üreten) pankreas hücrelerine dönüşür. Başkalaşımın son safhasında da "pankreas adacıkları" adını verdiğimiz ve beta hücrelerinin de içinde bulunduğu bir grup hücreyi oluştururlar.

Hangi hücrelerin pankreası oluşturacağı kararı daha blastosist safhasında verilmiştir. Bu hücreler önce endoderm hücrelerine, sonra pankreas tomurcuk hücrelerine, sonra pankreas adacık hücrelerine ve en sonunda da beta hücrelerine dönüşecektir. Bütün bu kararlar daha başlangıçta verilmiştir, ama bir sonraki dönem için verilmiş olan kararın uygulanması, ondan önceki dönemin başarı ile tamamlanmasına bağlıdır. Verilen karar, aslında hangi genlerin çalışmalarına devam edeceği ve hangilerinin çalışmasının durdurulacağı yani susturulacağı şeklindedir. Her bir hücrede aynı genetik malzeme yani aynı genler olduğu halde 200'ün üzerinde farklı hücre çeşidinin ortaya çıkmasının sırrı, hem bu hücrelerin başkalaşımı hem de en son hallerini almalarında hangi genlerin aktif olarak çalışmaya devam edeceği ve hangilerinin susturulacağı kararında yatmaktadır. Örneğin in-

sülin geni pankreas hücrelerinde çalışmakta ve insülin hormonunu üretmektedir, ama örneğin bir göz hücresinde insülin geni susturulmuştur, bunun sonucu olarak göz hücresi insülin hormonu üretmez.

Teorik olarak başkalaşımın değişik aşamalarında hangi genlerin çalışıp hangilerinin susturulduğunu belirleyerek her bir dokunun veya hücre çeşidinin başkalaşım programını deşifre edebiliriz. Bu program bir sinir hücresi, bir kas hücresi, bir kan hücresi veya bir pankreas hücresi için farklı olacaktır.

Pankreas oluşumu örneğine geri dönersek, başlangıçta embriyonik kök hücrelerin bir kısmı sadece endodermi oluşturacak genleri çalıştırır ve diğer genleri susturur. Bunların içinde bir grup hücre bu sefer pankreas tomurcuk hücrelerini oluşturacak genleri çalıştırmaya devam eder ve diğerlerini susturmaya başlar. Bir sonraki devrede aynı hücrelerde bu kez hormon yapmayı sağlayacak genler çalışmaya başlar, insülin geni pankreasın beta hücrelerinde çalışmaya devam eder.

Peki, nasıl oluyor da başlangıçta tek bir hücre olan embriyodan meydana gelen hücreler değişik kararlar alabiliyor?

"Genlerle Çevrenin Dansı" bölümünde daha ayrıntılı bir şekilde inceleyeceğimiz gibi, genlerin çalışmasında çevre çok önemlidir. Çevre dendiğinde genel anlamda organizmanın dışında kalan ve onu kapsayan dış ortam anlaşılır. Ancak genler için, buna ek olarak iki farklı çevre daha söz konusudur. Eğer kendinizi bir an için hücrenin çekirdeğinde barınan kromozomlar ve kromozomlar üzerindeki genler olarak düşünürseniz, sizi taşıyan hücrenin iç ortamı da, hücrenizin bulunduğu ortam da birer çevredir. Genler hem hücre içi hem de hücre dışı ortamdaki oluşumlardan etkilenir.

Hangi genlerin çalışacağı konusunda ilk karar, spermle birleşen yumurta hücresinde bulunan faktörler tarafından verilir. 1995 yılında Fizyoloji ya da Tıp dalında Nobel Ödülü'nü alan Christiane Nüsslein-Volhart, meyve sinekleri üzerinde yaptığı çalışmalarla, yumurtanın farklı kutuplarında yoğunlaşan ve anneden gelen farklı faktörlerin, meydana gelecek

yavru sinekte baş ve kuyruğun yerini belirlediğini gösterdi. O kadar ki, mikroskobik bir enjektörle yumurtanın bir kutbundan bir miktar sıvıyı (anneden gelen faktörü) çekince meydana gelen embriyoda başın oluşmadığını gördü. Sonraki çalışmalarında anneden gelen bu faktörü yalıtarak ona "bicoid" adını verdi. Bicoid mRNA'sını önce tüpte üretip sonra baş kısmının sıvısı alınmış sinek embriyolarına enjekte ettiğinde, embriyoların normal gelişim gösterdiğini gördü. Böylece bicoid geninin, embriyonun baş kısmının gelişmesinde ilk karar verici olduğunu göstermiş oluyordu. Nüsslein-Volhart ve ekibi buluşlarından emin olmak için laboratuvarda ürettikleri bicoid mRNA'sını bu kez normal olan yumurtanın değişik noktalarına aktardılar ve aktardıkları her noktada da baş oluştuğunu gördüler.

Yumurta içinde bulunan bicoid gibi çok sayıdaki faktör, genler için ilk çevre etkileşimidir. Bunun bir üst düzeyinde hücreler arası etkileşim söz konusundur. Gelişim sırasında hücreler, çevrelerindeki diğer hücrelerle etkileşim halindedir ve bu da onların başkalaşımlarına yön verir. Çünkü hücreler, bu etkileşim sırasında birbirlerine biyokimyasal moleküller yoluyla mesajlar gönderir. Sayıları birkaç yüzü bulan bu özel faktörlerden herhangi biri veya birkaçı gönderildiği hücrenin nasıl bir "tavır" takınacağını belirler. Endoderm tabakasının oluşmasında olduğu gibi, embriyoda yer alan bir diğer grup hücrede de, bu sefer ektoderm tabakasını oluşturacak program çalışmaya başlar ve bu programın uygulayıcısı genler aktif hale geçer. Sonuçta bu hücre grubu ektoderm tabakasını meydana getirir. Mezoderm tabakasını oluşturacak üçüncü grup hücrede çalışan veya susturulan genler de mezodermin kaderini, daha sonra ondan oluşacak doku ve organların neler olacağını belirler.

## Şampiyonu Alt Eden Hastalık

Dünyanın gelmiş geçmiş en ünlü boksörü olan Muhammed Ali'nin yakalandığı Parkinson hastalığı, özellikle 50'li yaşlardan

sonra ortaya çıkan ve zamanla kötüleşen bir hastalıktır. Hastalığın ilk belirtileri ellerde titremedir. Bunu kaslarda sertleşme, hareketlerin yavaşlaması takip eder. Parkinson hastalığı, sinirler arasındaki iletişimi sağlayan moleküllerden biri olan dopamini salgılayan sinir hücrelerinin bilinmeyen bir nedenle ölmesi sonucu ortaya çıkar. Zaman içinde giderek ağırlaşan Parkinson hastalığında dopamin eksikliği o düzeylere ulaşır ki, hastalar hareketlerini kolay kolay kontrol edemez hale gelir. El ve ayakları kontrolleri dışında hareket etmeye başlar, konuşmaları olumsuz yönde etkilenir.

Parkinson'un tedavisi için geliştirilmiş olan L-Dopa adlı ilaç, başlangıçta hastalarda çok iyi sonuçlar vermesine rağmen ilerleyen devrelerde bilinmeyen bir nedenle etkisini kaybetmeye başlamakta, ayrıca ilacın yan etkileri de zaman içinde artmaktadır. Hastalığın ileri devreleri, hasta için adeta ilacın yan etkileri ile hastalığın belirtilerinin kontrolü arasında sürdürdüğü bir denge savaşına dönüşür. İkisi arasındaki dengeyi kurabilmek giderek zorlaşır. Çoğu hasta için sonuç ümitsizdir.

Parkinson ile mücadelede son zamanlarda üzerinde en çok durulan seçenek, laboratuvarda dopamin salgılayan sinir hücrelerinin geliştirilip hastanın beynine aktarılmasıdır. İlk bakışta çözüm oldukça basit görünüyor. Çünkü hücrelerin beyne aktarılması yetenekli beyin cerrahları için kolay bir işlem. İşin zor tarafı, aktarılan hücrelerin beynin bir parçası haline gelip normal işlev görmeye başlamalarını sağlamak. Bu nedenle aktarılacak hücreler çok önemlidir. Yetişkin bir beyinden elde edilecek sinir hücreleri bu iş için uygun değildir. Çünkü başkalaşımını tamamlamış sinir hücreleri beyne aktarıldıktan sonra yaşamlarını sürdürememektedir. Bu nedenle kadavralardan beyne hücre aktarımı söz konusu değildir.

Parkinson tedavisinde hücre aktarımı fikrinin geçmişi 1980'lere kadar uzanmakta. İlk uygulamada Meksikalı beyin cerrahları, Parkinson hastalarının beyinlerine kendi böbreküstü bezlerinden elde ettikleri dopamin üretici hücreleri aktardı. Ancak Meksika'da başarılı olduğu öne sürülen yöntem Amerikalı dok-

torlarca uygulandığında aynı başarı elde edilemedi. Ayrıca ileri yaşlardaki hastaların aynı anda iki büyük ameliyat geçirmesi (beyin ve böbreküstü bezi ameliyatı) hastaların çoğuna çok ağır geliyordu. Bu nedenle bu yöntem yaygınlık kazanmadı.

Benzer düşünce ile yola çıkan bir başka grup ise dopamin üreten nöronların yetişkin dokularından değil, embriyolardan elde edilerek hasarlı beyin bölgelerine aktarılmasıyla daha etkin bir tedavi sağlanabileceği savını öne sürdü. Özellikle laboratuvar kobayları ve maymunlar üzerinde yapılan deneylerden çok iyi sonuçlar elde edildi. Bu çalışmalarda hem hastalık belirtileri tedavi edilebilmişti, hem de aktarılan sinir hücreleri gelişimlerini devam ettirip beyindeki diğer sinir hücreleri ile gerekli bağlantıları kurmuştu. Hayvan deneyleriyle alınan bu olumlu sonuçlar üzerine, bu sefer hastalarda fetus dokulardan elde edilen sinir hücreleri denendi. Hücrelerin kaynağı hamileliğin 7. veya 9. haftalarında aldırılmış olan fetuslardı. Her hastada iyileşme gözlenmedi, ama olumlu sonuç alınan hastalarda tedavinin etkisi çok barizdi. Pozitron emisyon tomografisi (PET olarak da bilinir), ameliyattan bir yıl sonra bile bu hastalarda dopamin üreten sinir hücrelerinin sayısında önemli düzeyde artış olduğunu gösterdi. Bu hastalardan bazılarının Parkinson dışındaki nedenlerle ölmeleri üzerine yapılan otopsilerde, aktarılan sinir hücrelerinin diğer hücrelerle gerekli bağlantıları kurdukları görüldü. Yöntemin hastaların tamamında değil, sadece belli bir grupta olumlu sonuç vermesi uygulamanın yayılmasını engelledi. Ayrıca, uygulandığı 33 hastadan 5'inde kontrolsüz hareketlerin giderek ağırlaşması da yöntemin başarısına gölge düşürdü.

Parkinson ve benzeri hastalıkların tedavisi için ümit vaat eden bir başka kaynak da biraz önce bahsettiğimiz ve beyinde varlıkları keşfedilen sinir kök hücreleridir. Eğer bir yolunu bulup bu hücreleri harekete geçirebilirsek, hastanın kendi beyninde var olan potansiyeli kullanarak Parkinson gibi hastalıkları tedavi edebiliriz. Bu konuda şimdiye kadar yapılan çalışmalar son derece ümit verici. 1990'ların ortalarında başlayan çalışmalarda, beynimizin iki bölgesinde sinir kök hücrelerinin varlığı keş-

fedildi. Beynin "hipokampus" adlı yapısı içinde yer alan "dentat girus" ile "ventrikül-altı (subventriküler) alan" bölgelerinde bulunan bu yetişkin kök hücrelerin, beyinde zedelenme olduğunda etkinleştiği keşfedildi. Bu hücrelerin önce sayılarının arttığı, daha sonra zedelenme olan bölgeye doğru göç ettikleri gözlendi. James Fallon ve grubu, normal dokularda bulunan ve gerektiğinde doku tamirinde anahtar rol oynayan "TGFa" (*transforming growth factor alpha*-dönüştürücü büyüme faktörü alfa) adındaki proteinin bu hücreleri harekete geçirebildiğini keşfetti. TGFa geni embriyonun ilk evrelerinden itibaren çalışmaya başlar. TGFa'nın ciltteki ve karaciğerdeki tamir mekanizmalarını harekete geçirdiği biliniyordu; Fallon ve grubu TGFa'nın beyinde de aynı işlevi gerçekleştirdiğini buldu. Parkinson hastalığının tedavisi için öngördükleri senaryoya göre, hastaların beyninde yetiştin kök hücrelerinin bulunduğu bölgelere TGFa enjekte edilerek bu hücreler etkinleştirilecekti. Etkinleşen hücreler önce sayılarını artıracak ve daha sonra dopamin üreten sinir hücrelerine dönüşerek tedaviyi sağlayacaklardı. Fallon ve arkadaşları bu tezlerini önce kobaylarda test etti. Normal kobayların beynine TGFa enjekte ettiklerinde, ventrikül-altı alandaki hücre sayısının birkaç gün boyunca arttığını gözlemlediler. Bu gözlem üzerine, bu sefer kobaylarda Parkinson hastalığı oluşturduktan sonra TGFa'nın etkisini incelediler. Bunun için önce kobayların beyinlerine kimyasal bir zehir enjekte ederek dopamin üreten sinir hücrelerini öldürdüler. Parkinson araştırmalarında sıkça kullanılan bu yöntem uygulandığında, kobaylar Parkinson hastalarında görülen belirtileri sergilemeye başlar. Fallon ve arkadaşları daha sonra Parkinson'lu kobayların beynine TGFa enjekte etti. Eğer varsayımları doğru ise kobayın beyninde bulunan sinir kök hücrelerinin önce sayıları çoğalmalı, daha sonra bu hücreler göç etmeli ve diğer sinirlerle irtibat kurduktan sonra dopamin üretmeye başlamalıydı. Gözlemleri, beklentilerini doğruladı. Fallon ve arkadaşları 2000 yılında PNAS (*Proceedings of the National Academy of Sciences*) dergisinde yayımladıkları bir makale ile Parkinson kobaylarının beynine TGFa en-

jekte ettiklerinde önemli miktarda hücre çoğalması olduğunu ve daha sonra bu hücrelerin göç ederek dopamin üretmeye başladığını bilim dünyasına duyurdular. Daha da önemlisi, kobayların Parkinson belirtileri de ortadan kalmıştı. Aynı yöntemin Parkinson hastalarında da olumlu sonuç verip vermeyeceği şimdilik merak konusu.

Parkinson hastalığının tedavisi için en mükemmel çözüm, aslında hastanın kendi genetik malzemesini taşıyan ve laboratuvarda dopamin üreten sinir hücrelerine dönüşebilecek, bir bakıma yedek madde deposu olacak hücrelerin bulunmasıdır. Şimdiye kadarki açıklamalarımdan, embriyonik kök hücrelerin bu depo için olağanüstü bir hammadde olduğunu sanırım tahmin ettiniz. Bu konuda hayvanlar üzerinde yapılan deneyler şimdiden çok olumlu sonuçlar vermeye başladı. 2001 yılında Rockefeller Üniversitesi'nden Teruhiko Wakayama (1998 yılında tarihte ilk defa bir fareyi klonlayan bilim insanı) ve arkadaşları bu senaryoyu farede gerçekleştirdi. Önce bir farenin kuyruk ucundan kestikleri bir parçadan deri hücreleri elde ettiler, daha sonra da bu deri hücrelerinden birinin çekirdeğini, çekirdeği alınmış bir fare yumurta hücresine aktardılar. Sonuçta ortaya çıkan embriyoyu, blastosist evresine ulaşıncaya kadar doku kültürü laboratuvarında, uygun besiyerinde büyüttüler. Blastosistten embriyonik kök hücreleri yalıtarak, yine laboratuvar şartlarında dopamin üreten sinir hücrelerine başkalaşmalarını sağladılar.

Dünyanın pek çok ülkesinden yüzlerce bilim adamı, buna benzer çalışmalar yaparak embriyonik kök hücreleri değişik doku ve hücre tiplerine dönüştürmenin sırlarını çözmeye çalışmakta. Eminim pek uzak olmayan bir gelecekte bu sırlar bir bir çözülecek ve bu hücrelerden arzu edilen hücre tipinin veya dokunun nasıl oluşturulacağının formülleri, bilim yuvalarından bütün dünyaya yayılacak.

## Sizin Kök Hücreleriniz

İlk klon olmasının ötesinde Dolly'nin dünyaya gelmesi, insanlığın geleceğini etkileyecek bilimsel bir ilerleme ve teknolo-

jik açıdan önemli bir gelişme oldu. "Altın 'Yumurtlayan' Koyun" bölümünden hatırlayacağınız gibi Dolly, yetişkin doku hücresinden elde edilen genetik malzemenin çekirdeği çıkarılmış bir yumurta hücresine aktarılması ile elde edilmişti. Dolly'yi oluşturacak embriyo, hayatına anne karnında değil bir laboratuvarda başlamıştı. Eğer bu embriyo, Dolly'nin annesinin rahmine aktarılmayıp laboratuvarda blastosist oluncaya kadar bekletilseydi, ondan kök hücreleri yalıtılabilirdi. Bunun bizler için anlamı şudur: Çekirdeği çıkarılacak bir yumurta hücresi bulunması halinde, herhangi bir hücrenizin çekirdeğinin, bu yumurta hücresinin çıkarılan çekirdeğinin yerine aktarılması ile size ait kök hücreler elde edilebilecektir. Bu kök hücrelerin başkalaştırılması ile elde edilecek hücreler de (veya dokular) gerektiğinde eskiyen dokularınızın tamiri için vücudunuza aktarılabilecektir. Bu kök hücrelerin genetik malzemesi sizin genetik malzemeniz ile tıpatıp aynı olacağı için, organ uyuşmazlığı gibi bir problemle de karşılaşılmayacaktır. Eskiyen veya tahribata uğrayan dokularınızın tamiri ile daha uzun ve sağlıklı bir yaşam sürmeniz söz konusu olacaktır.

Farelerde yapılan çalışmalar, laboratuvarda çoğaltılarak belli dokulara dönüştürülen embriyonik kök hücrelerin, vücuda aktarıldıktan sonra hedef dokunun bir parçası haline geldiğini ve normal işlevleri yürüttüğünü belgeledi. Bir grup araştırmacı embriyonik kök hücreleri laboratuvarda kalp hücresine başkalaştırarak başka bir farenin kalbine nakletti. Nakledilen hücreler sanki o kalbin parçasıymış gibi çalıştı. Bir diğer grup da embriyonik kök hücreleri laboratuvarda pankreasın adacık hücrelerine başkalaştırdı. Elde edilen adacık hücreleri sanki canlı bir farenin vücudundaymış gibi bir araya gelerek adacık hücrelerinin şeklini aldı ve şekere maruz bırakıldıklarında insülin hormonunu üretmeye başladılar. Şeker hastası olan bir farenin derisi altına yerleştirildiklerinde, bu hücrelerin yine insülin ürettiği de gözlendi. Genetik açıdan benzerliğimizi göz önüne alırsak, farelerde yapılan bu çalışmaların insanlara uygulanmasıyla çok büyük olasılıkla benzer sonuçlar alacağız. Bu nedenle, kök hüc-

relerin potansiyeline ve bugünkü bilimsel ve teknik düzeyimizle yapabildiklerimize bakınca, insan ömrünün kesinlikle çok daha uzayacağı, eskiyen ve zedelenen dokuların kişinin kendi kök hücrelerinden geliştirilecek hücrelerle, organ veya dokularla yenileceği bir geleceğe doğru yol aldığımızı rahatlıkla söyleyebiliriz.

Yıpranan dokuların tamirinin yanı sıra embriyonik kök hücrelerin yukarıda açıkladığım şekilde klonlama ile elde edilmesi, genetik bozuklukların düzeltilmesini de olası kılacaktır. Bunun için önce VPAC1 geninin nakavt edilmesi örneğinde gördüğümüz teknikle kök hücrelerde söz konusu mutasyon tamir edilecek, daha sonra bu hücreler ilgili dokuya aktarılacaktır. Aktarılan hücreler zaman içinde mutasyondan dolayı normal işlevini göremeyen hücrelerin yerini alacak ve o organın tekrar sağlıklı bir şekilde çalışmasını sağlayacaktır. Böylece hastalık tedavi edilecektir. Bir diğer deyişle, doku mühendisliğinin rutin olarak yapıldığı bir gelecekte, mutasyona uğramış olan organ laboratuvarda aynı kişinin kök hücrelerinden elde edilmiş mutasyonsuz yedeği ile değiştirilebilecektir. İlk bakışta biraz bilimkurgu gibi görünse de, bu konuda son 15 yılda elde ettiğimiz ilerlemeler böyle bir geleceğin kaçınılmaz olduğuna işaret ediyor.

Aklınıza şöyle sorular gelebilir: Eğer vücudumuzda kök hücreler varsa, bir yolunu bulup onlardan yararlanamaz mıyız? Örneğin madem beynimizde kök hücreler var, onları harekete geçirmenin bir yolu yok mu? Sağlıklı insanların da bu potansiyeli kullanması söz konusu mu? Yaş ilerlemesine bağlı olarak yavaşladığı gözlenen beyin faaliyetlerini güçlendirmek için beyin kök hücrelerinden yararlanabilir miyiz? Bu konuda şimdiye kadar yapılan araştırmalar ve edinilen bilgiye dayanarak, bu soruların hepsinin cevabının "evet" olduğunu rahatlıkla söyleyebilirim.

Kaliforniya'daki Salk Enstitüsü bilim insanlarından Fred Gage ve grubu farelerin beyninde doğal olarak gerçekleşen bu sinir hücresi oluşumunu (nörogenez) artırmanın yollarını aradılar. Farelerin kafeslerine etkinliklerini artıracak, oynamalarını sağlayacak cisimler koydular. 45 gün gibi kısa bir sürede, zen-

ginleştirilmiş kafeste kalan farelerin beyninde 40 bin adet fazladan yeni sinir hücresi oluştuğu ve hipokampuslarının % 15 daha büyük olduğu keşfedildi. Genç farelerde bu olağanüstü sonuçları alınca, bu defa aynı deneyi yaşlı farelerle tekrarladılar. Farelerin yaşam süresi ortalama iki yıl civarındadır. Bir yaşındaki fareleri normal kafeslerden, içinde değişik cisim ve oyuncakların bulunduğu zenginleştirilmiş kafeslere aktardılar. 10 ay sonra hem bu farelerin hem de normal kafeslerde kalan akranlarının beyinlerini incelediler. Zengin çevrede kalan farelerin beyinlerinde, özellikle öğrenme ve hatırlama ile ilgili işlevlerde görev alan hipokampusta beş kat daha fazla sinir hücresi vardı. Bu fareler öğrenme testlerinde kontrol grubundan çok daha iyi bir performans göstermiş, genç fareler kadar hızlı olmasa da yaşlanan beyinlerinde yeni sinir hücreleri oluşmuştu. Gage ve ekibi, yaşlı farelerde sinir hücrelerinin sayısını artırmada en etkili faaliyetin, döner tekerlekte hızlı yürümek olduğunu buldu. Var olan sinir hücrelerinin yaşam süresini artırmada en etkili faaliyet ise, yeni oyuncakları keşfedip onlarla oynamayı öğrenmekti. Bu çalışmanın bizler için anlamı, egzersiz ve öğrenme ile zenginleştirilmiş bir yaşam tarzının, ileri yaşlarda beyin faaliyetlerimizi taze tutarak bizlere çok daha kaliteli bir yaşam sağlayacağıdır.

XI. Bölüm

# Gen Yüklü Truva Atı

Houston üç yaşındaydı ve yaşıtları gibi gülüp oynayan, son derece mutlu bir çocuktu. Diğer çocuklar gibi arada bir onun da ateşi çıkıyor, bazen burnu akıyor ve öksürüyordu. Ama çocuklarda sıkça görülen bu tür rahatsızlıkların dışında son derece sağlıklıydı. Houston, Diane ve Greg Moore çiftinin dört çocuğunun en küçüğüydü.

Sıradan bir gündü o gün. Annesi Houston'm üstünü değiştirirken karnında bir şişlik olduğunu fark etti. Pek bir anlam verememişti ama onu doktora götürmeyi de ihmal etmedi. Hastanede Houston'ı ilk muayene eden kıdemli hemşire sorunun büyük ihtimalle kabızlık olabileceğini düşünerek endişelenecek bir şey olmadığını söyledi, yine de emin olmak için röntgen filmi çekilmesini önerdi.

Röntgenin sonuçları, üç yaşındaki Houston ve ailesinin bundan sonraki yaşamlarını allak bullak edecek kötü bir haber ta-

şıyordu. Çünkü röntgen Houston'ın karaciğerinin büyümüş olduğunu ve böbreğinin yanında da büyük bir tümörün varlığını gösteriyordu. Doktorlar, tümörün çocuklarda nadiren görülen bir çeşit böbrek tümörü olduğundan şüphelendiler. Ama biyopsi sonuçları geldiğinde Houston'ın sorununun böbrek kanseri değil, ondan daha da kötü olan "nöroblastom" olduğunu öğreneceklerdi.

Nöroblastom, hem belirtileri hem de ortaya çıktığı yer açısından hastadan hastaya farklılık gösteren bir kanserdir. Daha çok beş yaşın altındaki çocuklarda görülen bu kanser, aslında bir sinir sistemi tümörüdür. Boyunda, göğüste, karında ve hatta üreme organları civarında da oluşabilir. Vakaların yarısından çoğunda tümör, böbreküstü bezler olarak da bilinen adrenal bezlerden kaynaklanır. Bazı vakalarda tümör herhangi bir tedavi uygulanmadan, kendiliğinden kaybolup gider; ancak bazı vakalarda da çok hızlı gelişerek kısa sürede vücudun diğer dokularına da yayılır.

Houston'ın kanseri maalesef hızlı gelişen türdendi ve kaburgalarına da sıçramıştı. Teşhisten sonra vakit kaybedilmeden ağır bir kemoterapiye yani ilaç tedavisine başlandı.

Kanser hücreleri normal hücrelerden çok daha hızlı çoğaldıkları için kemoterapide kullanılan ilaçlar bu hücreleri hedef alarak ölmelerini sağlar. Ancak vücutta hızlı çoğalan hücreler sadece kanser hücreleri olmadığı için normal hücrelerin bir kısmı da ne yazık ki kemoterapiden olumsuz yönde etkilenir. Saç hücreleri hızlı çoğalan hücrelerdendir. Bu yüzden kemoterapi uygulanan hastaların saçları tedavi sırasında dökülür.

Houston kemoterapi başladıktan kısa bir süre sonra ateşlenmeye başladı. Kemoterapiden dolayı ağzında ve boğazında oluşan yaralar yemek yemesini, hatta yutkunmasını zorlaştırmıştı. En sevdiği şeyler olan pizza ve lolipopu bile gönlünce yiyemiyordu artık.

Anne ve babası ona vücudunda "kötü adam hücreleri" olduğunu ve bu ilaçların onları ortadan kaldırmak için kullanıldığını söyledi. Annesi ona en sevdiği giysileri giydiriyor, en sevdiği ye-

mekleri pişirerek Houston'm moralini yüksek tutmaya çalışıyordu. Houston'a üç ayrı kemoterapi seansı uygulandı. Ancak tümör tedaviye bir türlü cevap vermiyor, aksine büyümeye devam ediyordu. Houston bile kötüye gidişi sezmiş olacak ki annesine "galiba kötü adam hücreleri kazanıyor" demişti.

Tümör karın boşluğunun büyük bir kısmını kaplamış olduğu için karaciğere baskı yapmaya başlamıştı; ayrıca ana atar damara da yakın olduğu için doktorlar, riskin çok yüksek olması nedeniyle tümörü ameliyatla almaya yanaşmıyordu. Anne ve baba ise ameliyatla hiç olmazsa tümörün bir kısmının alınmasını, böylece tümörün diğer organlara baskı yapmasının önlenebileceğini ümit ediyordu.

Diane bir yandan dua ediyor, diğer yandan doktorların olumsuz cevaplarına boyun eğmek yerine başka çözümler aramak zorunda olduğunu düşünüyordu. Son bir çare olarak internet üzerinden nöroblastom konusunda bilgiler toplamaya başladı. Çocuklarında nöroblastom olan ailelerin yazıştığı internet gruplarına mesajlar atıp oğlunun durumunu anlattı, onu ameliyat edebilecek bir doktor aradığını yazıp yardım istedi. Kısa sürede elektronik posta kutusu ülkenin dört bir yanından gelen mesajlarla dolmaya başladı. Çok sayıda posta hep aynı isim üzerinde duruyordu: New York'ta bulunan Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nden Çocuk Cerrahisi klinik şefi Michael LaQuaglia.

Diane zaman kaybetmeden telefonla Dr. LaQuaglia'i aradı. Ona olan biteni detayları ile anlattı. Dr.LaQuaglia onu sabırla dinledikten sonra oğlunu ameliyat edebileceğini ve dahası tümörün sadece bir kısmını değil, tamamını alacağını söyledi. Çaresiz anne önce duyduklarının gerçek olduğuna inanamadı. Houston için yepyeni bir ümit kaynağı doğmuştu.

Ertesi gün hemen uçağa atlayıp New York'a uçtular. Dr. LaQuaglia ve grubun diğer cerrahları ile tanıştılar. Ekip son 20 yıldır nöroblastom tedavisinde önemli başarılar elde etmiş ve çok sayıda hastanın yaşamını kurtarmıştı.

Dr. LaQuaglia ile ilk tanışmasında Houston bir tişört giymişti, tişörtün üstünde de şunlar yazıyordu: "Sayın Dr. La-

Quaglia, 1) Lütfen tişörtümü kaldırın 2) İçimdeki kötü adam hücrelerini çıkarın 3) Bunu yapmak için önce uykuya dalmamı bekleyin. Teşekkür ederim, Houston"

Diane ve Greg o haftasonunu, her şeyin yolunda gitmesi için dua ederek geçirdi. Diane, Dr. LaQuaglia için de dua ediyordu, özellikle de ellerine bir şey olmaması için.

Ameliyat sabahı anne ve baba, Houston'ın yatağı başında verilen uyuşturucunun tesirini göstermesini bekliyorlardı. Houston, kemoterapiden dolayı saçsız kalan başını sağa sola sallıyor, Annie filminden en çok sevdiği "Yarın" adlı şarkıyı mırıldanıyordu. İlaç yavaş yavaş etkisini göstermeye başladı. Diane ve Greg, bu anın belki de Houston'u hayatta görecekleri son an olabileceğini düşünmekten kendilerini alamıyorlardı. Acıları dayanılacak gibi değildi. Ameliyat sırasında bekleme odasında bir sağa bir sola yürüyüp durdular. Geçirdikleri dakikalar, yaşadıkları en acı dolu ve en uzun dakikalardı.

Dakikalar saatleri kovaladı ve sonunda ameliyathanenin kapısı açıldı. Ameliyatı henüz bitirdiği belli olan Dr. LaQuaglia kapıda belirmişti. Diane ve Greg'in bekledikleri an gelmişti. Dr. LaQuaglia'nın söyleyecekleri ya bir ölüm fermanı olacak ya da onlara yepyeni bir dünya, yepyeni bir yaşam müjdeleyecekti. Dr. LaQuaglia ameliyatın başarılı geçtiğini ve tümörün tamamını aldıklarını söyledi. Duydukları, yepyeni bir yaşam müjdeliyordu.

Ameliyattan sonra aradan iki yıl geçmiş olmasına rağmen tümörden eser yoktu. Houston bu hastalıktan kurtulmuştu.

## Truva Atı Virüsler

Doktora sonrası çalışmalarımın bir kısmını Houston ve onun kadar şanslı olmayan on binlerce çocuğu etkileyen bu berbat hastalık üzerinde yoğunlaştırdım. Columbus Çocuk Hastanesi'nin hematoloji-onkoloji kürsüsünde çalışıyordum. Başlangıçta kemoterapinin tümör hücresi yanında sağlıklı hücreleri de etkilemesi problemi üzerinde durmuş, tümör hücrelerini sağlıklı hücrelerden ayıracak bir tanı ve tedavi yöntemi üzerinde çalışmıştım. Bu yolda ilerlemenin çok yavaş olduğunu görünce, çok da-

ha kısa sürede sonuç alabileceğimiz bir yöntem üzerinde düşünmeye başladım.

Gen tedavisi henüz emekleme aşamasındaydı, ama çok büyük bir gelecek vaat ediyordu. İnsanlık tarihindeki ilk gen tedavisi, doktora çalışmalarıma başladığım yıla rastlamıştı. Ben de nöroblastom için gen tedavisi geliştirmeye karar verdim.

Gen tedavisi çok basit anlamı ile, mutasyona uğramış bir genin sağlıklı kopyasının organizmaya aktarılarak genetik bozukluğun düzeltilmesi demektir. Hastalığa neden olan gen ve o gendeki mutasyon (hata) belirlendiken sonra, hata taşımayan gen hastaya aktarılarak hastalık tedavi edilecektir. Örneğin fren görevi yapan kanser önleyici genler, kanserli dokuya aktarılarak kanserin ilerlemesi önlenebilecek, tedavi sağlanabilecektir.

Nöroblastomun tedavisine yaklaşımım bu genel tanımdan biraz farklıydı; kanserli hücrelere gen aktarımını içeriyordu, ama sözkonusu olan, mutasyona uğramış genlerin sağlıklı kopyalarının değil, kanserli hücrelere ölümü kodlayan genlerin aktarılmasıydı. Kanserli hücrelere aktardığım zaman bu genler çalışmaya başlayacak, hücrenin ölüm mekanizmasını harekete geçirerek kanser hücresinin intiharına, yanı ölümüne neden olacaktı.

Gen tedavisinde önemli olan, genin hastaya, daha da önemlisi hastalıktan etkilenen dokuya aktarılmasıdır. Genler hastaya normal ilaç gibi hap biçiminde verilemeyecekti. Çünkü ağız yoluyla vücuda giren gen, daha sonra sindirim sisteminden geçerken sindirim enzimleri tarafından parçalanacaktır. Dokunulmadan kalsa bile aktarılan genin hedefine ulaştıktan sonra çalışması, yani kodladığı proteini üretmesi gerekmektedir. Bu da genin protein kodlayan kısmına ek olarak, ondan protein sentezlenmesini sağlayacak kontrol bölgesinin de vücuda aktarılmasını gerekli kılar. Bütün bunlardan dolayı gen aktarımı için özel bir yol, bir araç bulunması gerekiyordu. Virüsler bu iş için biçilmiş kaftandı.

Virüslerin insanları enfekte ettiği ve vücuda girdikten sonra sayılarını artırdıkları uzun süreden beri bilinen bir gerçek. Eğer virüsün vücuda girdikten sonra çoğalarak sayısını artırmasını



Virüsler gen tedavisinde Truva atı olarak kullanılır.

sağlayan genlerini çıkarır, onun yerine arzu ettiğimiz genleri (benim araştırmamda ölümü kodlayıcı TRAIL adlı geni) yerleştirirsek, virüs kendi genini mi yoksa bizim yerleştirdiğimiz geni mi taşıdığını ayırt edemeyeceği için, vücuda girerken aktardığımız geni de beraberinde hücrelere taşıyacaktır. Bir diğer deyişle virüsler birer "Truva atı" olarak kullanılacaklardır. Hücreye taşınan bu genler, kontrol bölgelerini de beraberlerinde taşıdıkları için orada çalışmaya ve kodladıkları proteini üretmeye başlayacaklardır. Eğer virüse yüklediğimiz gen, mutasyona uğramış bir genin sağlıklı kopyası ise, mutasyonun neden olduğu hastalığı tedavi edecektir. Veya yüklediğimiz gen hücrede belli bir işlevi yerine getiren bir grup geni harekete geçirecek, hücrenin belli yönde işlev görmesini sağlayacaktır. Bu işlev ölüm mekanizmasını harekete geçirmek olsa bile, hücre bu işlevi yerine getirecektir.

Araştırmamda soğuk algınlığına sebep olan virüslerden biri olan adenovirüsü kullandık. Bilimsel veriler adenovirüsün çok yaygın olduğunu, örneğin çocukların yaklaşık dörtte üçünün belli bir dönemde adenovirüse yakalanmış olduklarını gösteriyor. Virus üst solunum yolları aracılığı ile vücuda girerek hücrelere ulaşır ve soğuk algınlığı belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur.

## Adenovirüsün Gen Tedavisinde Kullanılması

Nöroblastom tümörünün tedavisi için önce virüsün çoğalmasını (replikasyon) sağlayan genlerini, geri kalanlara dokunmadan çıkardık; bir anlamda içi boşaltılmış bir virüs elde ettik. Bu virüs çoğalma dışında, insanlara bulaşma da dahil diğer bütün

özelliklerini koruyordu. Çıkarılan genlerin yerine istediğimiz geni yerleştirmemiz için yer açılmış oluyordu. Buraya tedavi etmek istediğimiz hastalığa neden olan bozuk genin sağlıklı kopyasını veya ölüm kodlayıcı genleri yerleştirebilirdik. Virüs bulaştığında, ona yüklediğimiz geni de beraberinde taşıyacak ve enfekte ettiği dokulara ve o dokunun hücrelerine geni aktaracaktır. Virüs hücre içine taşıdığı bu geni, kendi genleri ile birlikte çalıştırmaya başlayacak, sonuçta enfekte olan hücreler, taşınan genin ürünü olan proteini üretmeye başlayacaktır.

Nöroblastom gen tedavisi projesinde birlikte çalıştığım mesai arkadaşım Tom Griffith, TRAIL adı verilen ve hücrede ölüm mekanizmasını harekete geçiren geni adenovirüse aktardı. Düşüncem, bu virüsü nöroblastom tümörüne aktarıp burada ölüm mekanizmasını harekete geçirmek, böylece tümörü ortadan kaldırmaktı. Araştırmanın ilk aşamasında TRAIL genini taşıyan virüsü, nöroblastom hastalarından yalıtılmış kanser hücrelerine aktardım.

Kanser hastalarının tümörlerinden elde edilmiş hücre hatları, moleküler biyoloji laboratuvarlarının en önemli lokomotifleri durumundadır. Bu hücreler, bölünmelerini kontrol eden mekanizmalarda anormallikler olduğu için, uygun besi ortamı sağlandığı sürece bölünerek çoğalmalarına devam eder. Bugün dünyadaki hemen hemen her moleküler biyoloji laboratuvarında kullanılan bazı hücre hatlarının geçmişi 1950'lere kadar uzanmaktadır. Araştırmamda kullandığım nöroblastom hücreleri de, hastaların tümörlerinden daha önce elde edilmiş ve laboratuvar şartlarında çoğaltılmış hücrelerdi.

Kontrol grubunu oluşturan hücrelere içi boşaltılmış virüsü, deneme grubuna ise TRAIL'i taşıyan adenovirüsü aktardım. Yaklaşık 20 saat sonra her bir grupta geriye ne kadar hücre kalmış olduğunu tespit ettim. Bu kısa süre içinde, TRAIL'i taşıyan virüsle bulaştırılmış nöroblastom hücrelerinin dörtte biri ölmüştü. Kontrol grubundaki hücrelere bir şey olmamıştı. Beklediğim gibi adenovirüs, yerleştirdiğimiz TRAIL genini bu kanser hücrelerine aktarmış ve TRAIL proteininin bu hücreler tarafından

üretilmesini sağlamıştı. Üretilen TRAIL proteini de ölüm mekanizmasını harekete geçirerek hücrelerin ölmesini sağlamıştı.

Yirmi saatlik kısa bir süre içinde kanserli hücrelerin dörtte biri ortadan kalkmıştı, ama benim için bu oran yeterli değildi. Deney süresini uzatsaydım TRAIL, hücrelerin daha büyük bir bölümünde ölüme neden olacaktı. Ancak belli ki bu ilk denemede, geri kalan hücrelerin bir kısmı tedaviye karşı direnç gösteriyordu. Bu direnci kırmak için bu sefer yukarıda açıkladığım şekilde elde edilmiş bir başka gen tedavi virüsünü kullandım. Bilim dünyasında gen tedavi virüsleri "gen tedavi vektörü" olarak adlandırılır. Bu yeni vektörü TRAIL vektörü ile birlikte nöroblastom hücrelerine aktardım.

Bu ikinci vektörü, Türkiye'nin ilk gen tedavi merkezinin kurucusu Prof. Dr. Salih Şanlıoğlu ABD'de doktora sonrası çalışmalarını yaparken hazırlamıştı. Her ikimiz de doktoralarımızı Ohio State Üniversitesi'nde yapmış fakat doktoradan sonra ayrılmıştık. Şanlıoğlu, doktora sonrası çalışmalarını gen tedavisi üzerinde yapmaya karar vermişti ve bir zamanlar gen tedavisinin babası olarak da bilinen Jim Wilson'ın Philadelphia'da bulunan Pennsylvania Üniversitesi'ndeki laboratuvarında çalışmaya başlamıştı. Bir süre sonra, Jim Wilson'ın laboratuvarından aralarında Şanlıoğlu'nun da bulunduğu bir grup bilim insanı "Gen Tedavi Merkezi" kurmak amacıyla Iowa Üniversitesi'ne geçti. İşim dolayısıyla ben de Columbus Çocuk Hastanesi'nden Iowa Üniversitesi Çocuk Hastanesi'ne geçtiğimde, kader ikimizi tekrar bir araya getirmiş oldu.

Şanlıoğlu'nun geliştirdiği bu ikinci vektör, hücrede çok sayıda genin çalışmasını sağlayan anahtar genlerden birini, "NF kappa B"yi hedef alıyordu. Normal şartlar altında bu gen çalıştığında, bir başka grup gen etkinleşiyor ve bu da sonuçta hücrenin korunmasını sağlıyordu. Dolayısıyla bu genin çalışmasının önlenmesi, hücrenin korunma mekanizmasına önemli bir darbe vuracaktı. Düşüncem TRAIL vektörü ile birlikte bu vektörü de kullanıp bir yandan ölüm mekanizmasını harekete geçirirken diğer yandan hücrenin korunma mekanizmasını ortadan kaldıra-

rak gen tedavisinin daha etkin olmasını sağlamaktı. Her iki vektörü de kullandığım deney, teorimin doğru olduğunu gösterdi. Aynı sürede yani 20 saat içinde, hücrelerin bu sefer yarısını öldürmüştüm.

Bu satırları yazdığım sıralarda TRAIL vektörünü kullanarak nöroblastomun tedavisini hastalarda deneyebileceğimiz bir düzeye getirmek için çalışmalarımıza devam etmekteyiz. Bu safhaya ulaşmamız, çözmemiz gereken sorunlar göz önüne alındığında uzun bir süre alacağa benziyor. Bunlar sadece bizim değil, gen tedavisi dalında çalışan bütün bilim insanlarının karşılaştığı sorunlar aslında. Nitekim bu sorunlardan biri, aşağıda açıkladığım gibi bir hastanın yaşamını yitirmesine neden olunca ABD'de başlamış bütün gen tedavi denemeleri dondurulduğu. Zaman içinde eminim bu sorunların üstesinden gelinecek.

Şimdi isterseniz birlikte gen tedavisinin geçmişine kısa bir göz atalım.

## Gen Tedavisinin Kısa Geçmişi

Tarihi gelişimi açısından "gen aktarımı" fikri aslında ilk genin yalıtılmasından da öncesine rastlar. DNA'nın yapısının çözülmesinden kısa bir süre sonra bazı araştırmacılar gen tedavisi üzerinde düşünmeye başladı.

1960'larda Oak Ridge Ulusal Laboratuvarları'nda çalışan Stanfield Rogers adında bir araştırmacı, tavşanlarda boynuza benzer tümör oluşmasına neden olan "Shope papilloma virüsü" ile ilgili çok önemli bir gözlemde bulundu. Shope virüsünün taşıdığı genlerden biri "arginaz" adı verilen bir enzimi kodlar. Bu enzimin faaliyeti sonucu proteinlerin yapıtaşı amino asitlerden biri olan "arginin" parçalanır. Rogers, bu virüs ile enfekte edilen tavşanların kanlarını incelediğinde, arginin düzeylerinin çok düşük olduğunu gözlemledi. Aslında çok düşük düzeyde arginin taşımaları, tavşanları olumsuz yönde etkilememişti. Aksine, yüksek düzeyde arginin zehir etkisi yapacağı için, bu durum tavşanların yararına olmuştu. Rogers için önemli olan, tavşanlarda arginin seviyelerinin düşük olmasından çok, virüsün taşıdığı bir genin tav-

şanlarda çalışmış ve işlev görmüş olmasıydı. Rogers biraz daha ileri giderek laboratuvarında çalışan elemanlardan kan örnekleri alıp arginin düzeylerine baktı. Teknisyenler ve öğrenciler sadece virüsle enfekte olmakla kalmamışlardı, aynı zamanda kanlarındaki arginin düzeyi normalin çok altındaydı. Bu aslında olağanüstü bir gözlemdi ve genlerin virüsler aracılığı ile taşınabileceğini göstermesi bakımından, gen tedavisi için de bir temel atıyordu.

İlk gözlemden birkaç yıl sonra Dr. Rogers, kanlarında yüksek düzeyde arginin birikmiş olan iki hasta ile karşılaştı. Rogers, Shope virüsü ile yaptığı gözleminden beri böyle bir fırsat kolluyordu. Hastaları Shope virüsü ile enfekte ederek kanlarındaki arginin seviyesinin düşmesini sağlayacak ve onları tedavi etmiş olacaktı. Ancak tıp çevrelerinin göstereceği tepkiden çekinerek hastalara çok düşük miktarda virüs verdi ve bunun da bir etkisi olmadı. Herhangi bir yan etki de ortaya çıkmadığı halde korktuğu başına geldi ve yeterli delil olmadan böyle bir şeyi denemeye kalktığı için çok ağır eleştirilere maruz kaldı. Bu olumsuz gelişmelere rağmen Rogers'ın çalışmaları, virüsler aracılığı ile genlerin aktarılabileceği gerçeğini gösterdiği için o günden sonra özellikle bilim çevrelerinde unutulmadı.

İlginçtir, gen tedavisine doğru atılan ikinci adım da bilim insanları tarafından büyük bir tepki ile karşılanacaktı. Rogers'ın çalışmalarından yaklaşık on yıl kadar sonra, 1977'de ilk insan geni yalıtıldı. Beta globin adlı bu genin ürünü olan ve aynı adı taşıyan protein, kırmızı kan hücrelerinde oksijen taşıyan molekülün bir parçasıdır. Bu gende ortaya çıkan mutasyonlar orak hücre anemisine ve ülkemizde de çok görülen Akdeniz anemisine neden olur. Kaliforniya Üniversitesi'nin Los Angeles şehrindeki yerleşkesinde bir grup araştırmacı, beta globin genini aktardıkları bir virüsü, bir farenin kemik iliğinden elde ettikleri hücrelere bulaştırıp bu hücreleri yine farenin kemik iliğine aktardılar. Birkaç gün sonra farenin kanını incelediklerinde virüsün sadece hücreyi enfekte etmekle kalmadığı, taşıdığı beta globin genini çalıştırarak, kodladığı beta globin proteininin sentezlenmesini de sağladığı anlaşıldı. Yerkürenin her kıtasında ve ülkesin-

de bu hastalıklardan etkilenen milyonlarca insan olduğu için elde edilen veriler olağanüstü bir potansiyele sahipti. Laboratuvar hayvanlarında başarılı olan araştırmacılar, aynı yöntemi insanlar üzerinde denemek istediğinde, üniversite yönetimi ve özellikle de üniversitenin araştırmaları koordine eden kurulu tarafından reddedildiler. ABD'de bu işi insanlar üzerinde denemenin kurallar nedeniyle neredeyse imkânsız olduğunu anlayan bu araştırmacılar, ABD dışından hastalarla anlaşıp yöntemi onların üzerinde denedi. Önce hastaların kemik iliği hücrelerini yalıtarak laboratuvarda beta globin geninin sağlıklı kopyasını taşıyan virüs ile bulaştırdılar. Daha sonra bu hücreleri hastaların kemik iliğine geri aktardılar. Fakat laboratuvar farelerinde elde edilen başarı maalesef insanlarda elde edilemedi. İlk gen tedavi denemelerinin bu şekilde olumsuz sonuç vermesi, gen tedavisi konusunda daha işin başında olunduğunu, bilinmeyen daha birçok faktör olduğunu, bu nedenle konu üzerinde daha çok çalışma yapılması gerektiğini gösteriyordu. Bu ilk olumsuzluklara rağmen gen tedavisinin büyük bir potansiyeli olduğu açıktı.

## İlk Başarı

Olumsuzluklarla dolu ilk denemeler ardından, gen tedavisinin başarı ile uygulandığı haberi ilk defa 1990 yılında duyulacaktı. Bu başarının öyküsü bir yıl önce, 1989'da başlamıştı.

Raj ve Van DeSilva çifti dört yaşındaki kızları Ashanti DeSilva'nın yaşamını kurtaracak haberi bekliyordu. Ashanti, genlerinden birindeki bir mutasyon nedeni ile ölümcül bir hastalığa yakalanmıştı. Ashanti'nin "adenozin deaminaz" adı verilen enzimi (bu enzim, DNA'nın yapıtaşlarından birinin metabolizmasında rol oynar) kodlayan geninde bir mutasyon vardı.

Adenozin deaminaz (ADA) vücudun her hücresinde görev alan bir enzimdir. Ashanti ve onun durumunda olan çocukların vücutları, taşıdıkları mutasyon nedeni ile ADA enziminden yoksundur. ADA'nın eksikliğinde, deoksiadenozin adı verilen kimyasal madde hücrede birikmeye başlar. Vücuttaki hücrelerin çoğu bu birikimden pek fazla etkilenmez, ama T hücreleri adını

verdiğimiz beyaz kan hücreleri bu kimyasal maddeyi, kendileri için ölüm demek olan zehirli bir maddeye dönüştürür. Biriken zehir T hücrelerini öldürür. Bu hücrelerin kaybedilmesi vücudun bakteri ve virüslere karşı korunmasını da ortadan kaldırdığı için bakteri ve virüs enfeksiyonları çok ağır geçer ve ölümle sonuçlanır. ADA eksikliği sonucu ortaya çıkan bu hastalığa bu nedenle "şiddetli kombine immün yetersizlik" (İngilizce *Severe Combined Immunodeficiency Disease, kısaca SCID*) adı verilmektedir.

SCID'i daha iyi anlamak için vücudumuzu hastalık yapıcı etkenlere karşı koruyan bağışıklık sistemimize kısaca bir göz atalım.

Bizimle aynı ortamı paylaşan bakteri ve virüsler, vücudumuzu dış dünyaya karşı koruyan deri ve mukoza gibi bariyerler nedeni ile genelde vücudumuza giremez. Fakat arada bir bu bariyerleri aşmayı başaranlar olmaktadır. İnsan vücudu, bu hastalık yapıcı mikroorganizmaların devamlılığı için mükemmel bir ortamdır. Vücudun sıcaklığı, nemi ve kan dolaşımı ile sağlanan besin maddeleri, vücuda girmeyi başaran mikroorganizmların kısa sürede çoğalmasını olanaklı kılar ve enfeksiyonlara neden olur. Ancak diğer memelilerde olduğu gibi, insan vücudu da hastalık yapıcı bu mikroorganizmalara karşı korunmayı sağlayan çok etkin bir bağışıklık sistemi geliştirmiştir.

Bağışıklık sistemimiz işgalcilere karşı birkaç koldan atağa geçer. Bu ataklardan biri, bir çeşit akyuvar olan "B hücreleri"yle gerçekleşir. B hücreleri vücuda giren bakteri gibi yabancı etkenlere karşı antikor adı verilen proteinleri üretir, bunlar da kan dolaşımına karışarak işgalcilere bağlanır. Bu bağlanma aşaması, aslında işgalcilerin yok edilmek üzere işaretlenmesi ve hedef seçilmesi demektir. Başka bir çeşit akyuvar hücresi olan "makrofajlar" işaretlenmiş olan bu işgalcileri tanır ve onlara saldırarak ortadan kaldırır.

B hücrelerinin, antikor yapmaya başlamak için bir başka tür akyuvar hücresine ihtiyacı vardır. "Yardımcı T hücreleri" adı verilen bu hücrelerin salgıladıkları bir grup protein, B hücrelerini antikor yapmak üzere harekete geçirir. Yardımcı T hücreleri,

dış yüzeylerinde CD4 adı verilen bir molekül taşır ve bu nedenle "CD4 T hücresi" olarak da adlandırılırlar. AIDS virüsü HIV'in mahvettiği hücreler, işte bu CD4 T hücreleridir. Onlar ortadan kalkınca B hücrelerinin işgalcilere karşı koruma özelliği de aşırı derecede zayıflar. AIDS hastaları yaşamlarını aslında HIV virüsü nedeni ile değil, savunma sistemi çökmüş olan vücudu enfekte eden bakteri, virüs veya mantarların yol açtığı enfeksiyonlar sonucu kaybeder.

İkinci bir grup T hücresi de, ki bunlar "öldürücü T hücreleri" veya "CD8 T hücreleri" olarak da adlandırılır, hastalık yapıcılara karşı başka bir savunma sistemi oluşturur. Bu hücreler bakteri ve virüslerle bulaşmış olan hücreleri tanıma özelliğine sahiptir. Bakterilerin çoğu, hücrelerin içine girmekten ziyade vücut sıvılarında kalır. Ortada oldukları için antikorlarla kolayca işaretlenirler. Az sayıdaki bakteri ve çoğu virüs ise hücrelerin içine girer ve antikorlarla işaretlenmekten korunur. İşte CD8 T hücreleri bakteri ve virüs ile bulaşmış olan bu hücreleri belirleyip onları yok eder. Bu hücreler ortadan kalkarken, onlara bulaşmış olan bakteri veya virüs de ortadan kalkmış olur. CD8 T hücreleri, işlevlerini yapabilmek için CD4 yardımcı T hücrelerine ihtiyaç duyar.

Görüldüğü gibi yardımcı T hücreleri hem antikor üretimi için hem de enfekte olmuş hücrelerin ortadan kaldırılması için gereklidir. Bu nedenle bu hücrelere zarar gelmesi, bağışıklık sisteminin aşırı derecede zayıflaması ile sonuçlanır. Bağışıklık sistemimizde bulunan nötrofil ve makrofaj adı verilen hücreler özellikle bakterilere karşı bir miktar korunma sağlar, ama vücudumuzu virüslere karşı koruyan T hücreleridir. ADA eksikliği sonucu SCID hastası olan çocukların T hücreleri harap olduğu için bağışıklık sistemleri de çok zayıflar.

Annenin vücudu tarafından sentezlenen antikorlar, anne karnında kan dolaşımına, doğumdan sonra da anne sütü ile çocuğa geçer ve yeni doğan çocuğu bir müddet bakteri ve virüslere karşı korur. İlk yılın sonuna doğru anne kaynaklı bu koruma giderek azalır ve çocuğun gelişen bağışıklık sistemi kendi anti-

korlarını üretmeye başlar. SCID hastası olan çocukların bağışıklık sistemlerinde CD4 T hücreleri olmadığı için, bu çocuklar bakteri ve virüslere karşı korunmasızdır ve özellikle fırsatçı hastalık yapıcıların neden olduğu enfeksiyonlar sonucu hayatlarını kaybederler. Fırsatçı hastalık yapıcılar, aslında sağlıklı insanlarda da bulunan, fakat normal işleyen bir bağışıklık sistemi tarafından yakalanarak yok edilen mikroorganizmalardır. Örneğin sağlıklı insanların akciğerlerinde bulunan *Pneumocyctis carinii* adlı mantar bunlardan biridir. Bu mantar SCID hastalarında ölümcül bir çeşit akciğer iltihaplanmasına neden olur; halbuki sağlıklı çocukların bağışıklık sistemi bu mantarı kontrol altında tutar ve yok eder. Bakterilere ve mantarlara karşı geliştirilmiş birtakım ilaçlar bir dereceye kadar etkili olsa da maalesef şimdilik virüsler için yapacak bir şey yok. Örneğin hemen hemen her iki kişiden birinin yaşamlarının herhangi bir döneminde yakalandığı CMV adlı virüs, normal bağışıklık sistemine sahip kişilerde herhangi bir rahatsızlığa neden olmaz veya çok nadiren olurken, SCID hastalarında akciğer iltihabı, ülserler, beyin ve karaciğer tahribatına neden olabilmektedir.

Ashanti DeSilva'nın vücudu ADA enzimini kodlayan gende mutasyon taşıyordu. Hatırlayacağınız gibi biri anneden diğeri babadan gelmek üzere vücudumuzda her genin iki kopyası bulunmaktadır. Eğer DeSilva'nın ADA geninin biri bozuk diğeri sağlıklı olsaydı, sağlıklı olan geni yeterince ADA enzimi üretecek ve ADA-SCID olmasını önleyecekti. Ama hem annesinden hem de babasından gelen iki kopyada da bozukluk olunca, vücudu ADA üretemez olmuştu.

ADA-SCID hastalarında çok iyi sonuç veren bir tedavi yöntemi, kanı uyuşan birinden genellikle kardeşlerden birinden kemik iliği naklidir. Kemik iliği ile birlikte kan hücrelerini yapıcı kök hücreler de aktarıldığı için, bu hücrelerin ürettiği normal T hücreleriyle hastalık tedavi edilir. Ancak Ashanti için uyuşan kemik iliği bulunanamıştı. Onun için ona bir başka tedavi yöntemi uygulandı; ADA enzimi ilaç olarak belli aralıklarla vücuduna şırınga edilmeye başlandı. Ancak hastalara sık sık şırınga

edilmesi gereken bu suni ADA enzimi başlangıçta çok iyi sonuç vermesine rağmen, ne yazık ki zaman içinde tedavi gücünü kaybetmektedir.

Ashanti iki yaşındayken kendisine yapılan ilk ADA iğnesi sonucunda, başlangıçta tedaviye çok iyi cevap verdi. T hücrelerinin sayısı giderek arttı. Fakat zaman geçtikçe ilacın etkisi de azalmaya başladı. Başka bir tedavi yöntemi bulunmazsa ilaç bir süre sonra etkisiz hale gelecek ve Ashanti'nin o küçük vücudu, bakteri ve virüslerin istilasına karşı korunmasız kalacaktı.

Ashanti'nin anne ve babasının farklı bir çözüm bulmak için harıl harıl çalıştığı günlerde, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nden French Anderson da gen tedavisi uygulaması için yetkili makamlardan izin almaya çalışıyordu.

Hem doktor hem de bir bilim insanı olan French Anderson genetik mühendisliğinin insan hastalıklarının tedavisinde kullanılması için çalışan, lider konumundaki kişilerden biriydi. Anderson, 1968 yılı Fizyoloji ya da Tıp Nobel Ödülü'nü Har Gobind Khorana ve Robert Holley ile paylaşmış olan Marshall Nirenberg'in yanında yetişmişti.

ADA yetersizliğinin SCID'e sebep olduğu 1970'lerden beri biliniyordu. Ayrıca ADA geninin 1983 yılında yalıtılmasından çok daha önce, hastalığa tek bir gendeki bozukluğun neden olduğu kabul edilmişti. Anderson, kemik iliği naklinin ADA-SCID hastalığını tedavi ettiğini bildiği için, kemik iliğindeki kan yapıcı hücrelerin tedavide anahtar rol oynadığını öngörmüştü. ADA geninin iki kopyasından sadece bir tanesinin sağlıklı olması halinde hastalığın önlenmesi, Anderson'un ADA-SCID hastalığının gen tedavisi uygulaması için mükemmel bir aday olduğunu görmesini de sağlamıştı. Bu düşüncelerle yola çıkan Anderson, 1987 yılında ADA geninin ADA-SCID hastalarının tedavisinde kullanılmasını hedefleyen ilk gen tedavi projesini hazırladı. Ancak yöntemi hastalar üzerinde denemeye başlamadan önce ilgili resmi kuruluşlardan izin alması gerekiyordu.

Anderson, ADA genini kemik iliğinde bulunan ve kan hücrelerinin ana kaynağı olan "hematopoietik" (kan yapıcı) kök hüc-

relerine aktarmayı planlamıştı. Çünkü bu kök hücreleri bir yandan sayılarını artırarak yaşam boyu devamlılık sağlıyor diğer yandan da içlerinden bir grubun başkalaşmasıyla değişik kan hücrelerine dönüşüyorlardı. Eğer ADA geni bu kök hücrelere aktarılabilirse, ADA eksikliği ilelebet tedavi edilmiş olacaktı. Ancak Anderson defalarca denemesine rağmen, ADA genini bu kan kök hücrelerine kalıcı olacak şekilde bir türlü aktaramadı. Yıllar sonra bu başarısızlığın nedeninin, ADA genini aktarmak için kullandığı içi boşaltılmış virüsten kaynaklandığı ortaya çıkacaktı. Çünkü kullandığı virüs sadece etkin biçimde bölünen hücrelere girebiliyordu. Bugün, kemik iliğindeki kan kök hücrelerinin büyük bir kısmının, belli bir zaman dilimi boyunca bölünmediğini biliyoruz. Anderson vazgeçmek üzereyken çalışma arkadaşlarından Michael Blaese farklı bir yöntem önerdi: ADA genini, kan kök hücreleri yerine sadece T hücrelerine aktarmak. Bu yöntemle tedavi kısa süreli olacağı için hastaya birkaç ay aralıklarla uygulanması gerekecekti. Blaese'in düşüncesi şöyleydi: T hücrelerinin bir kısmı "hafıza T hücrelerine" dönüşeceği için, kalan bu hücreler az sayıda bile olsalar gerektiğinde ADA enzimi üretebilecekti; çünkü insanlarda hastalık yapıcı etkenlere karşı savunmanın büyük bir bölümü bu hafıza T hücreleri tarafından sağlanır. Sonuçta, az sayıda olsalar bile hastanın vücudunda bulunacak (ADA geni aktarılmış) sağlıklı T hücreleri bağışıklık sağlayabilecekti. Blaese, ADA geninin taşınmasında kullanılacak virüsün çeşidini de değiştirmeyi planlıyordu.

Anderson, Blaese ve yine aynı kurumdan meslektaşları Ken Culver, farelerde lösemiye neden olan MoMLV adlı bir virüs üzerinde çalışmaya başladı. Önce virüsün genlerinden bir kısmını çıkararak onların yerine ADA genini yerleştirdiler. Virüsün bir parçası olan kontrol bölgesi, ADA geninin çalışmasını sağlayacaktı. Bu şekli ile virüs herhangi bir hücreye girdiğinde sadece taşımakta olduğu genleri çalıştırabilecek, çoğalmasını sağlayacak genleri çıkarıldığı için sayısını artıramayacaktı. Zaten amaç da buydu: ADA genini taşımak ve onu çalıştırmak. Virus önce laboratuvarda özel hücrelerde çoğaltıldı. Bu hücre-

ler virüsün eksik genlerini taşıdıkları için virüsün çoğalmasını sağlıyorlardı. Virus çoğaldıktan sonra özel yöntemlerle saf olarak yalıtıldı.

İlk olarak virüsün çalışıp çalışmadığı hastalardan yalıtılan T hücrelerinde test edildi. Virus ADA-SCID hastalarından elde edilen bu T hücrelerine yerleşmekle kalmamış, ADA enzimini üreterek, zehirli olan deoksiadenozin birikimini de engellemişti. Böylece T hücrelerinin ölmesi önlenmişti. İkinci basamakta, virüs farelerden ve maymunlardan elde edilen T hücrelerine aktarıldı. Sonuçlar son derece olumluydu. Bu gelişmeleri inceleyen Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü ile gıda ve ilaç güvenliğinden sorumlu Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ilk gen tedavisini insanlar üzerinde uygulamaları için Anderson ve arkadaşlarına 1990 Eylül'ünde onay verdi. Bu noktaya gelinmesi için her iki kuruluşla yedi aylık bir süre içinde yedi komite incelemesi ve on beş toplantı gerçekleşmiş, Amerikan Senatosu'nda konu ile ilgili yaklaşık yirmi dört saatlik halka açık sorgulama gerçekleştirilmişti.

Anderson ve arkadaşları aslında onaydan aylar önce, denemeyi yapacakları iki hastayı seçmişlerdi. İlk gen tedavisi Ashanti DeSilva'ya uygulanacaktı. Suni ADA tedavisi etkisini giderek yitirdiği için Ashanti'nin T hücreleri onaydan önce yalıtılmış, laboratuvarda bu hücrelere gen tedavi vektörü aktarılmıştı. Gen tedavi vektörünün iyice yerleşmesi için hücreler labotatuvarda uygun besi ortamında bir hafta kadar bekletildi. FDA'nın onayı 14 Eylül 1990'ın sabahında geldi ve aynı gün öğleden sonra ADA geni yüklenmiş MoML virüsünü taşıyan kendi T hücreleri dört yaşındaki Ashanti'ye verilmeye başlandı. İnsanlık tarihinde bu bir ilkti; bir gen, tedavi amacıyla bir insana ilk defa aktarılmıştı.

Her şey yolunda gitti ve dört aylık bir süre içinde Ashanti'ye aynı işlem dört defa uygulandı. Ashanti'nin T hücrelerinin sayısı süratle yükselmeye başladı. Bu defa gen tedavisi başarılı olmuştu. Aynı tedavi ikinci bir hastaya 31 Ocak 1991 tarihinde uygulandı. Cynthia Cutshalli'ye de virüsün taşıdığı ADA'nın aktarıldığı kendi T hücreleri verildi. Cytnthia'nın tedavisi Ashanti'ninki

kadar etkili olmadı, ama yine de T hücrelerinin sayısında artış sağlandı.

Ashanti'nin T hücreleri incelendiğinde hemen hemen tamamının aktarılan geni çalıştırdığı ve ADA enzimini ürettiği görüldü. Onayı veren resmi kaynaklar, gen tedavisine ek olarak suni ADA enziminin de verilmeye devam edilmesi kararına varmıştı. Ashanti, bu nedenle gen tedavisi yanında ilacı da almaya devam etti.

Gen tedavisi ekonomik yönden de çok büyük bir potansiyele sahiptir. O günün rakamları ile bir yıllık suni ADA için yapılacak masraf yaklaşık 200 bin dolarken, gen tedavisini hayat boyu sadece birkaç defa uygulamak yeterlidir. Devamlı ilaç almak zorunda olan hastalar ilaç almaktan kurtulacak, ayrıca milyarlarca dolar tasarruf sağlanacaktır. De Silva, gen tedavisinin ilk uygulandığı hastaydı ve tedavinin her basamağı inanılmaz bir şekilde sorunsuz gerçekleşmişti.

## Jesse Gelsinger: Gen Tedavisinde Büyük Hayal Kırıklığı

DeSilva ile elde edilen başarı 1990'larda gen tedavisi dünyasında çok büyük bir sevinç ve iyimserlikle karşılandı. 1994 yılında kistik fibroz adı verilen ve SCID kadar tehlikeli ve ölümcül bir başka hastalık için gen tedavisine başlandı; kısa süre içinde de kanser, AIDS ve diğer pek çok genetik hastalık için gen tedavisi geliştirilmek üzere denemelere girişildi. Bu denemelerin sayısı 1998'de 300'e ulaşmıştı. Hem bilim çevreleri hem medya hem de halk gen tedavi çalışmalarını büyük bir ilgi ile izlemeye başladı.

Bilim dünyasında gen tedavisinin insanlara uygulanmasında acele edildiğini savunan bir grup da vardı. Benim şahsi düşüncelerim de bu grubunki ile örtüşüyordu.

Gen tedavisini bir an önce hastalara uygulamak isteyen, biraz da isim yapmak güdüsüyle bu işe dört elle sarılmış olan çok sayıda doktor-bilim insanı vardı. Bence de gen tedavisi henüz emekleme aşamasındaydı ve çözülmesi gereken çok sayıda sorun vardı. Ancak DeSilva ile elde edilen başarı bir

mihenk taşıydı, çünkü gen tedavisi gerçekten işe yarıyordu. Bu olumlu gelişmeye dayanarak 1990 ile 1998 yılları arasında ADA-SCID hastaları üzerinde gen tedavisi uygulanmış, ama DeSilva ile elde edilen başarı maalesef tekrarlanamamıştı; ortalama olarak yirmi hastadan sadece birinde tedavi iyi sonuç vermişti.

DeSilva başarısı hafızalarda tazeliğini korurken çok sayıda kurum gen tedavi merkezleri kurdu veya araştırma programları başlattı. Bunlardan biri olan Pennsylvania Üniversitesi, 1995 yılında İnsan Gen Tedavi Enstitüsü'nü kurdu ve başına Jim Wilson'ı getirdi. Gen tedavisinde öncü isimlerden olan Wilson ise göreve başladıktan kısa bir süre sonra doktor Mark Batshaw'u ekibine kattı. Batshaw uzun süredir gen tedavisi ile ilgileniyordu. OTK eksikliği adı verilen ve karaciğeri etkileyen genetik bir hastalık için bir ilaç dahi geliştirmişti. Batshaw Wilson'ı OTK için gen tedavisi geliştirme yönünde ikna ederek enstitünün bir anlamda kaderini belirleyecek bir rol oynadı.

OTK (ornitin transkarbamilaz) karaciğerde üretilen bir enzimdir ve proteinlerin tüketilmesi sonucu ortaya çıkan amonyağın vücuttan atılmasında rol oynar. Protein içeren et ve süt ürünleri gibi yiyecekleri tükettiğimizde, bu yiyecekler vücudumuzda sindirilerek önce yapıtaşlarına, bunlardan bir grup olan proteinler de kendi yapıtaşları olan amino asitlere ayrıştırılır. Vücutta işleyen metabolizma sonucu amino asitlerden "amino grubu" adını verdiğimiz bir grup atom ayrılır ve kısa sürede amonyağa dönüştürülür. Ortaya çıkan bu amonyak da karaciğer tarafından bir seri tepkimeyle üreye dönüştürülür ve idrarla birlikte vücuttan atılır. OTK enzimi amonyağın üreye dönüştürülmesinde anahtar rol oynar. Eğer ortaya çıkan amonyak OTK eksikliği nedeni ile üreye dönüştürülemez ve kanda birikmeye başlarsa, vücutta kas kasılmaları ve hastada kusma başlar. Eğer anında tedavi uygulanmazsa hasta komaya girerek hayatın kaybeder.

Özellikle beyin, amonyağın zehirli etkisine karşı çok hassastır. Sürekli etkin oldukları için, sinir hücreleri devamlı olarak enerjiye ihtiyaç duyar. Bu enerjinin kaynağı ATP adı verilen ve

vücudumuzca sentezlenen bir moleküldür. Amonyak ATP oluşumunu engeller, bu da vücutta enerjiye ihtiyaç duyan hücreleri olumsuz yönde etkiler. Sinir hücrelerine ek olarak kas hücreleri de enerji ihtiyaçlarını ATP ile karşılar ve ATP eksikliğinde işlevlerini yapamaz hale gelirler. Kas kasılmaları ve kusmanın nedeni, kas hücreleri ile özellikle sindirim organlarının ATP eksikliği çekmesi ve ihtiyaçları olan enerjiyi alamamalarıdır.

Amonyak "üre döngüsü" adı verilen bir dizi tepkime sonunda üreye dönüştürülür; OTK enzimi de bu tepkimelerin önemli bir basamağını katalizler. Üre döngüsü ilk defa 1932 yılında Hans Krebs ve Kurt Henseleit tarafından keşfedildi. Aradan geçen yıllarda çok sayıda hastanın üre döngüsünü oluşturan genlerinde mutasyonlar olduğu belirlendi. Bu mutasyonlar arasında en tehlikeli olanı, zincirin çok önemli bir halkasını kontrol eden OTK genindedir. ABD'de yılda ortalama 40 bin çocuğun OTK eksikliği çektiği tahmin edilmekte.

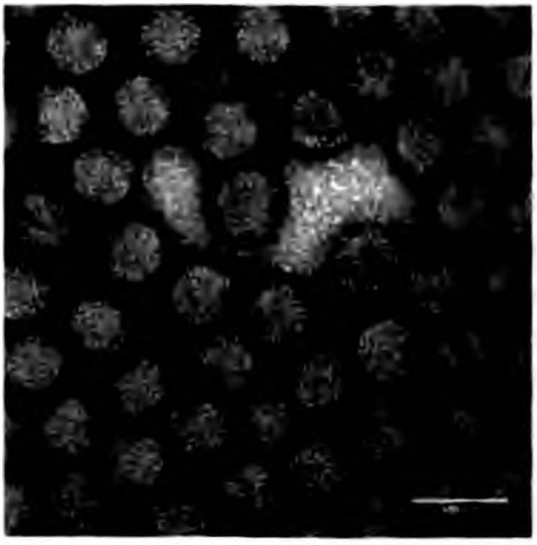
OTK geni 1989 yılında yalıtıldı ve farklı hastaların OTK geninde taşıdığı mutasyonların yerleri kısa sürede belirlendi. Gen, cinsiyet kromozomlarından X kromozomu üzerinde yer alıyordu. X kromozomu üzerinde olması, OTK eksikliğinin neden daha çok erkekleri etkilediğini de açıklıyordu. Erkekler sadece bir X kromozomu ve dolayısıyla sadece bir OTK geni taşırken, kadınlar iki X kromozomuna sahip oldukları için iki adet OTK geni taşırlar. Kadınlarda bu iki OTK geninden birinde mutasyon olsa bile sağlıklı olan kopyadan dolayı hastalık ortaya çıkmaz, ama o kişi taşıyıcıdır. Bu kadın, OTK geni normal bir erkekle evlenirse, doğacak erkek çocuklarda OTK eksikliğinin ortaya çıkma şansı % 50'dir, kızlarında ise OTK eksikliği görülmeyecektir. Çünkü kızlara annelerinin mutasyonlu OTK geni geçse bile, babalarından gelen sağlıklı kopya hastalığa yakalanmalarını önleyecektir.

Bazen OTK genindeki mutasyon karaciğer hücrelerinden sadece bir kısmında ortaya çıkar. Geri kalan hücreler OTK'nin sağlıklı kopyasını taşıdığı için, bu hastalar enzimin eksikliğini çekseler bile yaşamları tehlike altında değildir.

Wilson ve ekibi, OTK eksikliği olan 18 hastaya gen tedavisi uygulamak üzere FDA'dan izin aldılar. Uygulanacak gen tedavisi Ashanti'nin tedavisinden farklı olacaktı.

Öncelikle virüs vektörü farklı olacak, Wilson ve grubu biraz önce açıkladığım ve kendi araştırmamda kullandığım adenovirüs vektörünü kullanacaklardı. OTK genini adenovirüse yüklemişlerdi. Hastaya verilmesi durumunda, virüsün hastanın vücudunda yeterince OTK enzimi üreteceği ve hastalığı tedavi edeceğine kesin gözüyle bakıyorlardı.

İkinci önemli farklılık ise, gen tedavi vektörünü hastaların kan dolaşımına doğrudan verecek olmalarıydı. Virüs karaciğere giden ana atardamardan verilecekti. İlk aşamada üç hastaya değişik dozlarda tedavi uygulanacaktı. Yine plana göre tedavi önce iki kadın hastaya uygulanacak, eğer tedavi başarılı olur, önemli yan etkiler ortaya çıkmazsa daha sonra da erkek hastalara uygulanacaktı. OTK eksikliği bulunan kadınlar taşıyıcı olduğu için, sağlık durumları erkeklere göre daha iyiydi. Tedavi önce kadın hastalarda başladı. İlk hastaya tedavi uygulanmasının üzerinden yaklaşık bir yıl geçtikten sonra sıra ilk erkek hasta olan Jesse Gelsinger'e gelmişti.



Adenovirüs (elektronmikroskop görüntüsü)

Jesse 18 yaşındaydı. 9 Eylül 1999'da, yaşadığı Arizona'dan gen tedavisi göreceği Pennsylvania Üniversitesi'ne evsahipliği yapan Philadelphia'ya uçtu. 13 Eylül Pazartesi sabahı erken saatlerde Pennsylvania Üniversitesi Hastanesi'ne yatırıldı ve kısa bir süre sonra ameliyathaneye götürüldü. Sabah 10:30'da tedaviye başlandı. Jesse önce anestezi ile uyutuldu. Cerrah Dr. Steve Raper, OTK vektörünü Jesse'nin karaciğerine giden ana damardan vermeye başladı. Toplam 30 ml'lik sıvı içindeki 38 trilyon virüs, iki saatlik bir süre içinde Jesse'nin vücuduna aktarıldı. Saat 12:30'da 30 ml'nin tamamı verilmişti.

Gen tedavi vektörünün karaciğere doğrudan verilmesinin nedeni, vektörün iki saat içinde karaciğerin hücreleri tarafından alınacak olması, dolayısıyla tedaviden sadece ana hedef olan karaciğerin etkileneceği düşüncesiydi.

Jesse o gece ateşlenmeye başladı. Midesi de rahatsızlanmıştı. Aslında bunlar beklenen belirtilerdi, fakat gecenin ilerleyen saatlerinde Jesse'nin durumu giderek ağırlaştı. Ertesi sabah, yani Sah günü sabahı Jesse'nin durumu iyice kötüleşmiş, gözleri de sararmıştı. Bunlar, karaciğer hasarının ilk belirtileriydi.

Kanımızdaki alyuvarların bir kısmı her gün parçalanır ve yerine yenileri üretilir. Zamanı gelen alyuvarlar parçalanınca bilirubin adı verilen sarı renkli bir madde açığa çıkar. Bilirubin, normal çalışan sağlıklı bir karaciğer tarafından parçalanır ve ortadan kaldırılır. Eğer karaciğer herhangi bir nedenle zedelenmiş ve normal işlevini yerine getiremiyor ise kanda bilirubin miktarı kısa sürede artar ve göz beyazı sarılaşır.

Jesse'nin bağışıklık sistemi verilen virüse karşı atağa geçmişti. Biraz önce ADA-SCID'den bahsederken akyuvarlarımızdan bir grubun virüs veya bakteri ile bulaşmış hücreleri yok ettiğine değinmiştim. Jesse'nin vücudunda da işte bu hücreler, gen tedavisi virüsünün girdiği hücreleri yok etmek üzere harekete geçmişti. Böyle durumlarda hücre ölümü o düzeye ulaşır ki, organlar birer birer iflas eder. Bununla da kalmayıp bu hücreler bağışıklık sisteminin diğer üyelerini harekete geçirmek üzere, iletişimi sağlayan ve "interlökin" dediğimiz bir grup iletişim mole-

külünü salgılamaya başlar. Kan dolaşımında yüksek düzeyde interlökin salgısı, kanın yer yer pıhtılaşmasına neden olur. Özellikle kılcal damarları tıkayan pıhtı, organlara kan akışını ve oksijen girişini önlediği için organlar iflas etmeye başlar. Jesse'nin karaciğeri normal çalışamadığı için kanındaki üre miktarı da giderek artmıştı. Salı günü öğleden sonra Jesse komaya girdi. Bir gün sonra ise Jesse'nin akciğerleri ve böbrekleri iflas etti ve 17 Eylül günü sabahı beyin faaliyeti durdu. Jesse gen tedavisinin uygulanmaya başlamasından dört gün sonra, Cuma günü öğleden sonra saat 14:30'da yaşama veda etti.

Wilson Jesse'nin ölümünü, tedaviye izin veren ve tedavinin aşamalarını takip eden FDA'ya hemen bildirdi. Ancak FDA'nın daha sonraki incelemelerinde Wilson ve grubunun çok sayıda kuralı çiğnemiş olduğu ortaya çıktı.

İnsanlara uygulanacak her tedavide olduğu gibi, OTK gen tedavisi için de önce laboratuvar hayvanları üzerinde denemeler yapılmıştı. Fakat yöntemin uygulandığı maymunlardan birinin ölümü hastalara bildirilmemişti. Jesse'nin babası o günleri anlatan bir yazısında araştırma grubunun bu önemli gerçeği kendilerinden gizlediğini yazacaktı. Daha önce de belirttiğim gibi gen tedavisi denemelerine yeterli hazırlık yapılmadan, biraz da şöhret ve para için erken başlanmıştı. Jesse'nin tedavisinde olduğu gibi, birçok gen tedavisi denemesinde gözlenen yan etkilerin FDA'ya bildirilmediği de ortaya çıktı. O günlerde yapılan değişik gen tedavisi denemelerinde gözlenmiş olan 639 ciddi yan etkiden sadece 39'u FDA'ya iletilmişti.

FDA tarafından onaylanan plana harfi harfine uyulmamıştı, çünkü planda belirtilen kıstaslara uyulması halinde Jesse'nin denemeye hiç alınmaması gerekirdi. Jesse'ye verilen taşıyıcı virüsün miktarında da büyük ihtimalle hata yapılmış, Jesse'ye planlanandan çok daha fazla sayıda virüs aktarılmıştı. Çünkü daha önce, Jesse'ye uygulandığı zannedilen dozun verildiği başka bir hastada hayati tehlike doğuracak yan etkiler görülmemişti. Bununla beraber, yüksek doz verilen bir maymun Jesse'nin yaşadıklarını yaşamış ve sonunda ölmüştü.

Jesse'nin babası Paul Gelsinger oğlunun hikâyesini anlattığı notlarında, araştırmanın başındaki Wilson'ın otopsi bulgularını vermek üzere Jesse'nin ölümünden iki ay sonra Arizona'ya uçtuğunu yazıyordu. Bu ziyaret sırasında aralarında geçen bir konuşmada Wilson'a, denemeyi maddi yönden destekleyen Genovo şirketi ile herhangi bir bağlantısı olup olmadığını sormuş, Wilson'un yanıtı da olumsuz olmuştu. Wilson şirkete yalnızca ücretsiz danışmanlık yaptığını söylemişti. Gerçekte ise Wilson Genovo'nun kurucusuydu. Jesse'nin durumu 2000 yılında Amerikan Senatosu alt komitesinde incelenirken talihsiz baba, Genovo'nun Targeted Genetics adındaki başka bir şirket tarafından satın alındığını ve Wilson'a şirketteki % 30 hissesi için 13,5 milyon dolar ödendiğini öğrenecekti.

Amerikan hükümeti Jesse'nin ölümü üzerine ülkede uygulanan bütün gen tedavisi denemelerini o an için durdurdu; bunları mercek altına aldı, denemelerin uygulanması ve takibine de çok daha sıkı tedbirler getirildi.

Wilson ve arkadaşlarına gelince, Pennsylvania Üniversitesi onların sadece insanlar değil, hayvanlar üzerinde bile araştırma yapmalarını belli bir süre için yasakladı. Özellikle Wilson'ın çalışmalarını yakın takibe aldı. Wilson araştırmalarını ancak kurulan özel bir komitenin kontrolü ve onayı ile yapabilir hale geldi. Bu olay, başlangıçta gen tedavisinin babası olarak bilinen Wilson'ın akademik yaşamının da bir anlamda sonu oldu.

Gerçekten de son derece üzücü olan bu olayı biraz da ayrıntıları ile anlatmamdaki asıl neden, eninde sonunda ülkemizde de uygulamalarına geçilecek olan gen tedavisi için şimdiden gerekli hazırlıkları yapmak zorunda olduğumuzu ve bunun ne kadar hayati önem taşıdığını gözler önüne sermekti. Bu açıdan TÜBİTAK'a ve Sağlık Bakanlığı'na çok önemli görevler düşüyor. Bu konuda batı dünyasında gerçekleştirilen gen tedavisi denemelerinden elde edilen tecrübeler göz önüne alınarak, zaman kaybedilmeden gerekli kanuni düzenlemeler yapılmalı ve bu düzenlemeler için gen tedavisi konusunda çalışmalar yapan tecrübeli Türk ve yabancı bilim insanlarından yararlanılmalıdır. Ancak bu düzenlemeler

gen tedavisini engellemeye yönelik değil, gen tedavisinin hastaların yaşamını tehlikeye atmayacak şekilde uygulanmasını garanti altına alacak şekilde olmalıdır. Çünkü Ashanti DeSilva örneğinde gördüğümüz gibi gen tedavisi hastalıkları tedavi edebilmektedir, bu nedenle de gelecek için olağanüstü bir potansiyele sahiptir. Pek çok hastalığın ana nedenlerinin genlerde yattığı göz önüne alınırsa, genler düzeyinde yapılacak tedavinin değeri görülecektir. Özellikle günümüzde uygulanan ve hastalığın ana nedeninin değil belirtilerinin ortadan kaldırılmasına yönelik ilaç tedavileri ile karşılaştırıldığında, gen tedavisinin değeri daha iyi anlaşılacaktır. Ayrıca 21. yüzyılın genetik yüzyılı olacağı gerçeği karşısında Türkiye'nin seyirci kalmak gibi bir lüksü olmamalıdır.

❁

İnsanlık tarihine baktığımızda, neslimizin devamının sağlanmasında sağlık açısından çok önemli olan bazı dönüm noktalarının olduğunu görürüz. Medeniyetin ilerlemesi ile kanalizasyon sisteminin geliştirilmesi ve böylece toplu insan ölümlerinin önlenmesi bu dönüm noktalarından ilkini teşkil etti. İkinci dönüm noktası, anestezi (hastaların ameliyat amacı ile uyuşturulması veya uyutulması) sayesinde ameliyat yapılabilmesi ve çoğu hastalığın gerçek manada ilk defa tedavi edilmesi oldu. Bugün yaşıyor olmamızı büyük ihtimalle üçüncü dönüm noktasına, antibiyotiğin bulunmasına ve aşıların geliştirilmesine borçluyuz. Gen tedavisi de bu açıdan bakıldığında dördüncü dönüm noktası olmaya aday görünüyor.

Şimdiye kadar yapılan gen tedavisi denemelerinin sadece vücut hücrelerini hedef aldığının ve eşey hücrelerinde genetik değişikliğe gidilmediğinin altını çizmek isterim. Vücut hücreleri dediğimiz ve yumurta ile sperm dışında kalan bütün hücrelerde yapılacak değişikliklerin ömrü, gen tedavisi uygulanan hastanın ömrü ile sınırlıdır. Örneğin Ashanti evlenip çocuk sahibi olsa bile onun akyuvarlarına aktarılan gen tedavi vektörü, çocuklarına geçmeyecektir. Hatırlayacağınız gibi gelecek nesilleri, eşey

hücrelerimiz olan sperm ve yumurta hücrelerinin taşıdığı genetik malzeme belirlemektedir. Bu nedenle gen tedavisi uygulamaları vücut hücreleri ile sınırlı tutulduğu sürece, insanlar üzerinde gerçekleştirilen değişiklikler sonraki nesillere aktarılmayacaktır. Gen aktarımının uzun vadeli sonuçlarının ne olacağını bilemediğimiz için, gen tedavisinin şimdilik vücut hücreleriyle sınırlı kalması son derece akılcı bir yaklaşımdır. Çünkü eşey hücrelerinde meydana getirilecek genetik bir değişiklik, insan türünün gen havuzunda ilelebet kalacak bir değişiklik demektir. Jesse Gelsinger vakasında açık bir şekilde görüldüğü gibi, gen tedavisi konusunda cevaplamamız gereken daha pek çok soru var. Ancak bu sorunların çözümünün sadece zaman meselesi olduğundan eminim.

Şunu da belirtmek isterim ki, gen tedavisinin kusursuz bir şekilde uygulanacak düzeye ulaşması yepyeni sorunları da beraberinde getirecektir. Gen tedavisi, bu tedaviye gerçekten ihtiyacı olan kişilerin yanı sıra maddi olanakları yerinde olup üstün özellikler kazanmak isteyenlerce de kullanılmaya çalışılacaktır. Böyle bir durum insan türünü "Üstün İnsan Irkı Yaratmak" bölümünde tanımladığım karanlık eugenik günlerine geri götürecektir. Gen tedavisi vektörleri biyolojik silah olarak, Hiroşima ve Nagasaki felaketlerini yeniden yaşatacak güce ve potansiyele sahiptir. Genetik mühendisliğinin gücü bu bakımdan nükleer enerjininkine çok benzemektedir. İnsanlık olarak, nükleer enerjiyi hastalıkların tedavisi ve enerji ihtiyacımızın karşılanması gibi güzel amaçların yanı sıra yüzbinlerce insanı öldürmek ve yaşadıkları şehirleri, üzerinde yıllarca bitki büyüyemeyecek topraklara ve yıkıntılara dönüştürmek için de kullandık. Umarım bilgi ve kültür seviyemiz, böyle bir felaketi genetik mühendisliği devrimi ile de yaşamamızı engelleyecek düzeydedir.

XII. Bölüm

# Ölümsüzlüğün Genleri

Arada bir hepimizin aklına gelen bir soru vardır: "Acaba kaç yaşına kadar yaşayacağım?" 70, 80, belki 90 ve belki de 100... Günümüz istatistiklerine göre aramızdan yaklaşık on binde bir kişi 100 yaş ve ötesini görecek.

Hiç unutmam, üniversite yıllarımda Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi'ne gelen bir baba ile oğlundan bahsediliyordu. Erzurum'un köylerinden birinde yaşayan baba ve oğul arasında 20 yaş varmış. 112 yaşındaki baba ve 92 yaşındaki oğlu sağlık kontrolünden geçmek için gelmişler hastaneye. Doğrusu bu kadar uzun ömürlü olmalarının neyle ilişkili olduğunu araştırıp bulmayı çok isterdim. Belki de sebep bolca yoğurt yemeleriydi. Çünkü yöre halkı arasında yoğurdun yaşam süresini uzatıcı etkisi olduğuna inanılır. Benzer coğrafyaya ve iklime sahip Kafkaslar'da da ileri yaşlarda olmalarına rağmen son derece sağlıklı insanlar olduğundan hep bahsedilir. Hayvancılığın

en önemli geçim kaynağı olduğu Doğu Anadolu köylerinde de Kafkaslar'daki gibi yoğurt çok tüketilen bir gıdadır. Kimbilir belki de temiz dağ havasıdır asıl neden. Yoksa genler mi?

Hatırlarsanız, genom haritasının tamamlandığı dünyaya duyurulduğunda, bazı gazetelerde artık "ölümsüzlüğün" mümkün olduğu gibi ilginç başlıklar çıkmıştı. İsterseniz bu bölümde de yaşam süresi hakkında son zamanlarda yapılan araştırmalara ve insanlık tarihinde çığır açacağı öngörülen bazı sonuçlara birlikte bir göz atalım.

Tarihin büyük bir bölümünde insan ırkının ortalama yaşam süresi 25 yıl civarında olmuştur. 1900'lü yıllarda bu rakam özellikle gelişmiş ülkelerde ikiye katlanarak 50'lere çıktı. Günümüzde ise Japonya ve ABD gibi gelişmiş ülkelerde doğan bir çocuğun rahatlıkla 80 küsür yıl yaşayacağı tahmin ediliyor. 100 yaşın üzerini gören Amerikalıların sayısı 1900'lü yıllarda 37 bin iken günümüzde yaklaşık 70 bin civarında ve 2050 yılında da sayının bir milyon olacağı öngörülmekte. Ortalama ömür uzunluğunda görülen bu artışa paralel olarak azami yaşam süresi de giderek artmaya başladı. Bu konuda rekor 1997 yılı Ağustos ayında vefat eden Fransız Jeanne Calment'a ait. Calment, 122 yıl ve 5 ayı doldurduktan sonra yaşama veda etmişti. Her ne kadar kendisi uzun yaşamasını zeytinyağına, her gün bir kadeh içtiği Fransız şarabına, egzersize ve mizah anlayışına bağlamışsa da 55 akrabasından 13'ünün 80 yaş ve ötesini görmüş olması, genetikçiler için çok daha geçerli bir nedene işaret ediyor. Normal insanlar arasında bu oranın sadece % 2 olduğu düşünülürse, Calment'ın ailesinde ortaya çıkan % 24'lük oran, uzun ömürlü olmanın arkasında DNA'daki farklılıkların yattığına işaret ediyor.

## Yaşlılık Genleri

Boston Üniversitesi Çocuk Hastanesi Genomik Programı'nın başkanı Louis Kunkel, araştırmasını uzun yaşam genlerini bulmak üzerine yoğunlaştıran bilim insanlarından biri. Kunkel daha önce "Duchenne Kas Distrofisi" adı verilen ve kasların giderek zayıflaması ile başlayıp ölümle sonuçlanan bir hastalık üze-

rinde çalışmaktaydı. 1986 yılında çalışma arkadaşları ile birlikte bu hastalığa neden olan mutasyonu dahi tespit etmişti .

Dr. Louis Kunkel'in uzun yaşam genlerine olan ilgisi, Boston Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Thomas Perl adındaki geriatri (yaşlılık hastalıkları) doktoru ile tanışmasıyla başladı. Perl, 100 yıldan fazla yaşamış kişiler (kitabın geri kalan kısmında "asırlıklar" olarak anacağım) üzerinde bir çalışma yapıyordu. Bu çalışma için çok sayıda asırlıkla tanışmış ve bu kişilerin hayatları ve sağlık durumları hakkında detaylı bilgi almıştı. Yüzlerce asırlık üzerindeki gözlemlerini karşılaştırdığında, uzun yaşamanın sırrı olacak ortak bir özellik görmedi. Fakat dikkatini çeken bir şey vardı, asırlıkların ailelerinin pek çok üyesi de kendileri gibi uzun ömürlüydü. Bir defasında 108 yaşında birinin doğum gününü kutluyorlardı. Kutlama için orada olan kız kardeş 102 yaşındaydı. Bu kadarla da kalmıyordu; artık hayatta olmayan iki kardeşleri daha vardı ve biri 103, diğeri 99 yaşında hayata veda etmişti. Perl, benzer bir durum gösteren yedi aile daha biliyordu. Genetikçi olmayan Perl'den bu hikâyeyi ilk defa dinleyen Kunkel, uzun ömürlü olmanın arkasında yatan özelliğin, yaşamın sırrı DNA'da olması gerektiğini düşünmüştü. Perl ve Kunkel birlikte çalışmaya başlayıp ilk olarak ellerindeki örnek sayısını artırdılar. Bunun için gazetelere ilan verdiler, son nüfus sayımı kayıtlarından 100 yaşın üzerinde olanları buldular, üniversitelerin mezunlar derneklerinden uzun ömürlü mezunların izlerini bulmaya çalıştılar. Ulaştıkları asırlıklardan kan örnekleri alarak, DNA'larını yalıttılar. Asırlıkların yanı sıra çok sayıda gençten de kan örneği alındı. Planları, asırlıklarla gençlerin DNA'larını karşılaştırarak asırlıklarda farklı olan dizilimleri belirlemekti. Bu sahada çalışan araştırmacıların çoğu, ömür uzunluğunun genetik mekanizmasının son derece karmaşık olduğu, çok sayıda genin belirleyici olacağı düşüncesindeydi. Kunkel onlarla aynı görüşte değildi. Biraz sonra anlatacağım gibi, bilim dünyasında daha önce yayımlanmış araştırma sonuçları ömür uzunluğunun sadece birkaç genin kontrolü altında olduğunu gösteriyordu. Ancak bu çalışmalar insanlar

üzerinde değil yuvarlak solucanlar (nematod), meyve sinekleri ve fareler üzerinde yapılmıştı.

Kunkel ve arkadaşları kan örneklerinden elde edilen DNA'larda işaretler aramaya başladı. Daha önce "Kanser" ve "Gen Avı" bölümlerinde anlattığımız SNP (tek nükleotid farklılığı) tekniğini uygulayarak asırlıkların DNA'larındaki farklılıkları tespit etmeye çalıştılar. Çalışmaya 308 asırlıktan aldıkları DNA'ları dahil etmişlerdi. Bunlar 137 aileye karşılık geliyordu. Seçimde kardeşlerden en az birinin 98 yaşın üzerinde, diğerlerinin de 90 yaşın üzerinde olmasına dikkat ettiler. Binlerce SNP'ye baktılar ve asırlıklarla kontrol grubunu teşkil eden gençlerin DNA'larını karşılaştırdılar. Bir buçuk yıllık çalışma ve yaklaşık 8 milyon dolarlık harcamadan sonra mutlu sona ulaştılar. Yapılan karşılaştırma, dördüncü kromozom üzerindeki bir bölgede bir farklılık olduğunu ortaya çıkarmıştı. Bunun anlamı, o bölgede bulunan genlerden birinin veya birkaçının uzun ömürlülüğü belirleyen gen olacağıydı. Ancak ilk çalışmalarla belirlenen bölge, biraz da o günün teknik seviyesinden dolayı oldukça büyüktü. 12 milyon bazdan oluşan bir DNA parçasıydı söz konusu olan. O günlerde gen haritası henüz tamamlanmamıştı. 12 milyon bazlık bölgedeki yaklaşık 50 genden hangisinin yaşam süresini belirlediğini bulmak için daha ayrıntılı incelemeler yapmaları gerekti. Bu arada, çalışmaya dahil ettikleri asırlıkların sayısını da 653'e çıkardılar. Bütün bu çalışmalar nihayet meyvesini verdi ve Kunkel ve arkadaşları buluşlarını Amerikan Bilimler Akademisi'nin resmi yayın organı olan *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS) dergisinin Kasım 2003 sayısında yayımladı.

## Yine O Kolesterol

Buldukları gen aslında 1980'lerden beri bilinen ve "mikrozomal trigliserit transfer proteini"ni (MTP) kodlayan gendi. MTP kolesterol metabolizmasında rol oynayan bir proteindir. Kolesterolün kalp ve damar hastalıkları açısından önemi düşünülünce MTP'nin uzun ömürlülüğü belirlemede önemli olması mantık-

lı görünüyor. Nitekim asırlıkların çocukları, kalp ve damar hastalıklarına çok daha geç yaşlarda yakalanıyordu. Asırlıkların % 88'i ise bu hastalıklara ya hiç yakalanmamış ya da 80'li yaşlardan sonra yakalanmıştı.

Kötü kolesterol olarak adlandırdığımız LDL'nin miktarının artması ve iyi kolesterol olan HDL'nin miktarının azalmasının kalp ve damar hastalıkları riskini artırdığı kabul edilen bilimsel bir gerçektir. Bu nedenle batı dünyasında kolesterol seviyesini düşüren ilaçlar, ölüm nedenlerinin başında gelen kalp ve damar hastalıklarını önlemek üzere yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu gerçeğe atıfta bulunan Kunkel, asırlıkları "bir bakıma kolesterol düşürücü ilaçları hayatları boyunca kullanan" kişilere benzetiyordu. Bununla birlikte Kunkel MTP geninin veya kolesterolün, uzun ömrün arkasındaki yegâne faktörler olamayacağını, bunların tablonun yalnızca bir kısmını oluşturduğunu söylüyordu. Çünkü araştırmaya dahil ettikleri asırlıklar arasında, MTP geninde değişiklik bulunmayanlar da vardı. Ayrıca beyaz Amerikalılar üzerinde yapılan bu ilk çalışmayı, Fransız asırlıklarla tekrar ettiklerinde dördüncü kromozomun aynı bölgesi uzun ömürle bağlantılı bulunmamıştı.

Bununla beraber farklı bir araştırma grubu tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarının kolesterol metabolizması ile ilgili çıkması, Kunkel ve arkadaşlarının çalışmalarının bazı önemli gerçekleri ortaya çıkardığı görüşünü destekleyecekti. Bu ikinci çalışma, aralarında çok sayıda asırlığın bulunduğu Aşkenazi Yahudileri arasında gerçekleştirilmişti. New York Albert Einstein Tıp Fakültesi'nden Nir Barzilai ve ekibi, 1998-2002 yılları arasında ortalama yaşları 98 (yaşlar 95 ile 108 arasında değişiyordu) olan 213 Aşkenazi Yahudisinin DNA dizilimlerini, aynı gruptan olan 258 kişinin DNA dizilimleri ile karşılaştırdı. İki grup arasındaki fark, ilk grubun çocuklarının yaş ortalamasının 68 olmasıydı. Bu asırlıklar 1900'lerin başlarında dünyaya gelmişti. O yıllarda değişik hastalıklar ve salgınlar nedeni ile yeni doğanlar arasında ölüm oranı oldukça yüksekti. Bir defa bu devreyi atlatarak hayatta kalmış olmaları bile onların ortalamadan farklı olduğu-

nun işaretiydi. Orta yaşlara ulaştıklarında, halkın genelinde görülen kanser, kalp ve damar hastalıkları gibi hastalıklara da yakalanmamışlardı. Yaşam tarzları incelendiğinde ortak özelliklerinin olmaması şaşırtıcıydı. Bazıları doktorların tavsiyelerini de tamamen göz ardı etmişti. Aralarında hayatı boyunca sigara içmiş olan bir 102'lik, devamlı patates kızartması yiyen bir 95'lik, kırmızı eti çok seven bir 98'lik bile vardı. Hiçbirinin egzersiz yapmadığı ve hayat boyu yoğurt yemediği de ortaya çıktı. Ama asırlıklar fotoğraf albümleri ile ailelerini ve akrabalarını tanıtırken dikkat çeken bir gerçek vardı: Aile üyelerinin ve akrabalarının pek çoğu kendileri gibi uzun ömürlüydü. Bütün bu veriler, uzun ömürlülüğün genetik temelleri olduğuna işaretti.

Barzilai ve grubu kan örneklerine birtakım testler uyguladı. İlk bulguları, asırlıkların iyi kolesterol dediğimiz HDL seviyelerinin çok yüksek olduğuydu. HDL'nin "iyi" kolesterol olmasının bir nedeni de kötü kolesterolün atılmasını sağlamasıdır. İkinci önemli bulguya göre ise HDL ve LDL parçacıkları asırlıklarda görece büyüktü, asırlıkların % 60'ı bu büyük HDL moleküllerine sahipti.

Genelde kadınlarda HDL seviyesi erkeklerinkinden daha yüksek, HDL ve LDL molekülleri de erkeklerde olduğundan daha büyüktür. Kadınlarda kalp ve damar rahatsızlıklarının daha az görülmesinin ve kadınların erkeklerden daha uzun yaşamalarının nedeni bu olabilir. Çünkü küçük LDL molekülleri damar dokusuna kolay girer ve daha sıkı bağlanır. Kolesterolün bu şekilde damarların cidarında birikmesi, damar sertliğine ve ileri dönemlerde damar tıkanıklıklarına neden olur. Küçük LDL'nin daha kolay okside olması da kalp ve damar hastalıklarında tetikleyici etki yapar.

Barzilai ve arkadaşları bu ilk sonuçların kolesterol metabolizması ile ilgili olduğunu gördükten sonra, araştırmanın ikinci aşamasında bu metabolizmayı idare eden diğer genlerin, asırlıklar ve normal kişiler arasında gösterdiği farklılıkları bulmaya karar verdiler. İki grup arasındaki karşılaştırmayı gen çiplerini kullanarak yaptılar ve asırlıklarda iki farklı gende mutasyon tes-

pit ettiler. Bunlar "hepatik lipaz" geni ile "kolesteril ester transfer proteini" genleriydi. Özellikle kolesteril ester transfer proteini geninin bir formunun, uzun ömürlülük için bir işaret olabileceği ortaya çıktı.

Kunkel, Perl ve Barzilai'nin bulgularını birlikte değerlendirdiğimizde kalp ve damar hastalıkları, ömür uzunluğu ve kolesterol düzeyi arasında doğrudan bir bağlantı olduğu sonucuna varıyoruz. Aramızda genlerinden dolayı kanlarındaki kolesterol düzeyi düşük olanlarımız var. Bu insanlar büyük ihtimalle ortalamadan daha uzun yaşayacak. Genetik açıdan onlar kadar şanslı olmayanlarımızın ömürlerini uzatmak için yeme alışkanlıklarını gözden geçirerek kolesterol düzeyini kontrol altında tutacak ve azaltacak şekilde değiştirmesi şüphesiz alabilecekleri en etkin tedbirlerden biri olacaktır.

## Yaşlanmanın Mekanizması

Massachusetts Teknoloji Enstitüsü profesörlerinden Leonard Guarente, araştırma konusunu tamamen değiştirecek bir gözlemde bulunmuştu. Gözlemi, "genlerin çalışma mekanizması" üzerine yıllardır sürdürmekte olduğu araştırmalarından vazgeçip "yaşlanmanın mekanizmasına" yönelmesine neden olmuştu. Bu gözlem aslında çok basit bir deneyin sonucuydu. Guarente iki grup laboratuvar faresini izliyordu. İlk grubun kafesine yiyebildikleri kadar yem koydu, ikinci grubun ise yediği yem miktarını, özelliklede günlük kalori miktarlarını kontrol altında tuttu. Fareler beş aylık olduklarında, her iki grup da son derece enerji dolu ve sağlıklı görünüyordu. Kafeste devamlı olarak dolaşıyor ve hareket ediyorlardı. Tüyleri, genç farelere özgü parlaklığa sahipti. Ancak fareleri 29 aylık olduklarında karşılaştırınca iki grup arasında bariz farklar gözlemledi. Sınırsız yemleme grubundaki fareler yaşlı görünüyordu. Tüylerindeki parlaklık yerini soluk bir renge bırakmıştı. Hareketleri biraz daha ağırdı ve şişmanlardı. Kalorisi sınırlanmış grupta ise yaşlılıktan eser yoktu. Hâlâ çok genç görünüyorlardı, hâlâ enerji doluydular ve tüyleri parlaktı. Bu fareler daha uzun yaşadılar. Daha da önemlisi,

kalorisi sınırlandırılmış fare grubu hastalıklara karşı da dirençliydi. İnsanları en çok etkileyen hastalıklar olan kansere, kalp ve damar hastalıklarına yakalanmayıp uzun süre hayatta kaldılar.

Çok sayıda fare ve kobayla kolayca yapılabilen çalışmaların insanlar üzerinde tekrarlanmasının son derece güç ve çoğunlukla da imkânsız olduğunu tahmin edersiniz sanırım. Guarente ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaları insanlara uygulamada ilk engel, günlük enerji tüketiminde üçte bir gibi önemli bir oranda azalmayı kabul edecek gönüllülerin kolay kolay bulunamayacak olmasıydı; bulunsa bile gönüllü sayısı son derece sınırlı kalacaktı. Bu da elde edilen sonuçların güvenilirliği açısından sorun yaratacaktı.

"Ölümsüzlüğün Genleri" bölümü üzerinde çalıştığım 2007 yılı Eylül ayında, Guarente ve arkadaşlarının elde ettikleri bulguların insanlar için de geçerli olduğunu gösteren olağanüstü bir makale yayımlandı. Yaşamın insanların karşısına çıkardığı ender sürprizlerden biri yakın bir geçmişte yaşanmış ve bilim insanlarının önüne tarihi bir fırsat çıkmıştı.

## Kalori Sınırlaması ile Gelen Uzun ve Sağlıklı Yaşam

Bu tarihi fırsatın ortaya çıktığı yer Küba'ydı. Sovyetler Birliği'nin çöküşüyle o zamana kadar Küba'ya yapılan yiyecek yardımı da kesilince 1989 ile 2000 yılları arasında Küba'da beslenme açısından bir kriz yaşandı. Küba halkının günlük enerji tüketiminde önemli miktarda azalma, buna karşılık fiziksel faaliyette artış ve bu artışla birlikte halkın genelinde zayıflama gözlendi. Küba halkının tamamı devlet tarafından sunulan sağlık sigortasından yararlandığı için, bu dönemde hastalıklarla mücadele konusunda önemli bir sorun yaşanmadı. Tarihte çok ender rastlanacak böyle bir gelişme, bilim insanları için paha biçilmez bir fırsattı. Çünkü bir ülkenin neredeyse bütün fertlerinin yiyecek kıtlığından etkilenmiş olması, analizde kullanılacak veri sayısının da o kadar artması demekti. Verilerin alındığı kişi sayısı ne kadar fazlaysa, elde edilecek sonuçların kesinliği de o kadar

artacaktır. Bir grup araştırmacı bu fırsattan yararlanarak, bütün ada halkını eşzamanlı olarak etkileyen bu ekonomik darboğazın sağlık ve yaşam süresi üzerindeki etkilerini araştırdı. Bunun için 1980 ile 2005 yılları arasında hastanelerde düzenli olarak tutulan hasta kayıtlarını incelediler. Bu süre içinde kalp ve damar hastalıkları, şeker, felç, kanser ve diğer nedenlere bağlı olarak gerçekleşen ölüm oranlarını belirlediler. Söz konusu dönemde Küba halkının enerji tüketimi günlük 2899 kaloriden 1863 kaloriye düşmüştü. Kriz süresince fiziksel olarak aktif olan yetişkin sayısı % 30'dan % 67'ye çıkmış, obezlik ise % 14'ten % 7'ye gerilemişti. 1997- 2002 yılları arasında şeker hastalığının neden olduğu ölümlerin sayısı % 51 azalmıştı. Diğer nedenlerden kaynaklanan ölümlerde de azalma olmuştu. Örneğin kalp ve damar hastalıklarından ölenlerin sayısında % 35, felçten kaynaklanan ölümlerde % 20 ve toplam ölüm sayısında %18 gerileme olmuştu. Bütün bu çalışmalar, vücut ağırlığının normal sınırlar içinde tutulmasının ve aktif bir yaşam sürdürmenin uzun ve sağlıklı bir yaşam için şart olduğunu gösteriyor.

## Ekmek Mayası ile Çözülen Sır

Şimdi yaşam süresini kodlayan genlerin belirlendiği laboratuvar çalışmalarına biraz daha yakından bakalım. Guarente'nin çalışmalarına geri dönecek olursak: Araştırmacı, çalışmalarına kolay ve ucuz olması nedeniyle ilk olarak ekmek mayasıyla başladı. Tek hücreli bir organizma olan ekmek maya hücreleri, insan hücreleri ile aynı yapıdadır. İnsan genlerinin çalışmaları hakkındaki ilk bilgilerimiz maya ile yapılan moleküler biyoloji çalışmalarına dayanır. Örneğin hücre bölünmesini kontrol eden genlerin neler olduğunu ve nasıl çalıştıklarını önce maya hücrelerinde deşifre ettik. Daha sonra aynı genlerin eşleniklerinin insan hücresinde de bulunduğunu ve dahası aynı işlevleri yerine getirdiklerini öğrendik.

Her bir maya hücresi, iki haftalık yaşamı süresince yaklaşık 20 defa bölünür. Bir diğer deyişle ekmek mayasının ortalama yaşam süresi iki haftadır. Ancak arada bir, insanlarda olduğu gibi,

bazı maya hücreleri ortalamadan daha uzun süre yaşar ve 20 yerine 25 veya 30 defa bölünürler. İşte Guarente ve çalışma grubu, ortalamadan daha fazla bölünen bu maya hücrelerinin peşindeydi. Eğer bu hücrelerin neden bölünmeye devam ettiğini bulurlarsa uzun ömürlülüğün mekanizmasını çözmede ilk adımı da atmış olacaklardı. Çünkü uzun ömürlü maya hücrelerinin ortaya çıkış nedeninin, ömür uzunluğunu kontrol eden genlerde rastlantı eseri ortaya çıkan mutasyonlar olacağını düşündüler.

Guarente ve grubu ancak sekiz yıl sonra uzun süre yaşayan maya hücrelerini yalıttılar ve onların uzun süre yaşamasını sağlayan, "sirtuinler" adı verilen bir grup geni keşfettiler. Özellikle bu ailenin bir ferdi olan SIR-2 (*Silent Information Regulator-2*) yaşlanmayı engelleme işlevine sahip. Normal bir maya hücresini alıp SIR-2 genini bozduklarında, mayanın ömrü % 50 daha uzun oldu. Peki SIR-2 bu etkisini nasıl gerçekleştiriyor?

Özellikle farelerle yapılan sonraki çalışmalarda, sirtuinlerin stres ortamlarında organizmayı korumak üzere devreye giren genler olduğu belirlendi. Yiyeceğin kıt olduğu dönemlerde, bu genlerin devreye girerek organizmanın metabolizmasını yavaşlattığı, onu DNA'sını tamir etmeye yönelttiği ve üremesini durdurduğu anlaşıldı. Bu genleri harekete geçiren en etkin tetikleyici faktör ise kalori sınırlaması. Farelerin aldığı günlük kalori miktarında % 30-40'lık bir azalma olunca sirtuinler çalışmaya başladı.

Aslında bunun son derece mantıklı bir açıklaması var. Bütün organizmaların temel içgüdüsü çoğalmak ve genetik malzemesini bir sonraki nesle aktarmak olduğuna göre, uygun olmayan yaşam koşullarında her şeyi askıya almak ve şartların düzelmesini beklemek en akılcı yol olacaktır. Ortam düzelip her şey normale dönünce, organizma da üreyerek genetik malzemesinin devamlılığını sağlar. Sirtuinler çalıştığında organizmanın metabolizması yavaşlıyor ve vücutta birikmiş enerji rezervleri olan yağ dokuları kullanılmaya başlıyor. Guarente'nin öğrencilerinden olan ve daha sonra Harvard Üniversitesi'nde kendi laboratuvarını kuran David Sinclair, SIR-2 geninin bozulması halinde kalori sınırla-

ması mekanizmasının artık çalışmadığını ve etkisini kaybettiğini buldu. Böylece SIR-2'nin rolü kesinleşmiş oldu. Benzer işlevlere sahip yedi farklı sirtuin geni olduğu belirlendi.



Yaşam süresini belirleyen genleri ilk keşfeden bilim insanı Dr. Cynthia Kenyon

Bu olağanüstü verileri elde eden Guarente mevcut potansiyeli görmekte geç kalmadı ve ömür uzatıcı, genel sağlık durumunu iyileştirici ilaçlar üretmek amacıyla "Elixir Pharmaceutical" adında bir şirket kurdu. Guarente Elixir'i Amerika kıtasının diğer yakasından bir kişiyle ortaklaşa açıyordu. Ortağı, ömür uzatıcı genler konusundaki çalışmaları ile ondan çok daha önce isim yapmış olan Kaliforniya Üniversitesi (San Francisco) profesörlerinden Cynthia Kenyon'du. Kenyon çalışmalarını bilimsel adı *"Caenorhabditis elegans"* olan mikroskobik bir nematod (yuvarlak solucan) üzerinde yoğunlaştırmıştı. 2008 yılı Mart ayında Dr. Kenyon'un çalışmalarını kendi ağzından dinleme fırsatım oldu.

*Caenorhabditis elegans*, genetik çalışmaları için mükemmel bir organizmadır. İlk fark edilen özelliği, saydam olduğu için dışarıdan bakıldığında iç organlarının görülebilmesidir. Bu özelliği dolayısıyla sınırlı sayıdaki (959 vücut hücresi) hücrelerinin, hayatı boyunca nerede olacakları ve nasıl bir yol izleyecekleri ince ayrıntılarına varıncaya kadar belirlenmiş durumdadır. *Caenorhabditis elegans*'ı genetik dünyasına ilk tanıtan Sydney Brenner, bu çalışmaları ile 2002 yılında Fizyoloji ya da Tıp dalında verilen Nobel Ödülü'nü aldı (H. Robert Horvitz ve John E. Sulston ile birlikte). Bu canlının bizimle, yani insanlarla ne alakası var diye düşünebilirsiniz. Dış görünüşü ile bize hiç benzemeyen bu mikroskobik canlı, aslında bizimkilere çok benzeyen organ sistemleri ve hücrelere sahip. Onların da bizim gibi sindirim ve dolaşım



Saydam olduğu için dışarıdan bakıldığında iç organları görülebilen *Caenorhabditis elegans* genetik çalışmalar için mükemmel bir organizmadır.

sistemleri, bizim gibi sinir sistemleri (302 sinir hücresinden oluşan en basit sinir sistemi) var. Hücre düzeyine indiğimizde benzerliklerimiz daha da artıyor. Normal, üç günlük bir nematod, mikroskop altında kumda kıvrılarak değişik yönlere doğru hareket eden küçük bir solucan gibidir. Son derece hareketlidir. Ortalama 2-3 hafta süren yaşamının sonuna doğru hareketleri giderek yavaşlar. Son günlerinde sadece başını yavaş yavaş sağa ve sola çevirdiği, vücudunun çoğunlukla hareketsiz kaldığı gözlenir. Genç ve yaşlı nematodlar yan yana konulunca hareketliliklerindeki büyük farklılıktan dolayı hangisinin genç, hangisinin yaşlı olduğu hemen anlaşılır.

Kenyon ve grubu ilk olarak 1993 yılında, bilim dünyasında henüz yaşlanma araştırmalarının başlamadığı bir dönemde, *Nature* dergisinde bir makale yayımlayarak, tek bir genini nakavt ederek *Caenorhabditis elegans*'ın yaşam süresini iki katına çıkardıklarını bildirdiler. Kenyon'u kısa sürede ünlü yapan çalışmaların bir başlangıcıydı bu. Bundan sonraki on yıl boyunca *C. elegans*'ın yaşam süresini uzatma çalışmaları devam etti. Ken-



Aynı yaşta olmasına rağmen normal hızda yaşlanan (üstte) ve genleri ile oynandığı için genç kalan (altta) *C. elegans*

yon ve grubu, 2004 yılında bu süreyi 125 gün gibi inanılmaz bir rakama çıkardıklarını açıklayan bir makale daha yayımladılar. Daha da önemlisi, 125 gün yaşayan nematodlarda yaşlılık belirtileri son günlere kadar ortaya çıkmamış, son derece sağlıklı, enerji dolu bir yaşam sürmüşlerdi. Eğer insanlarda da aynı şey geçerli ise bunun anlamı sadece uzun bir yaşam değil (yaklaşık 400 yıl) aynı zamanda sağlıklı bir yaşamdı.

Kenyon ve grubunun nakavt ettikleri gen, DAF-2 geniydi. Kenyon bu geni anlatırken onu bir orkestra şefine benzeterek DAF-2'nin sayıları yaklaşık 100 kadar olan ve yaşam süresinin belirlenmesinde görev alan diğer genleri kontrol ettiğini belirtmişti. DAF-2'nin kontrol ettiği bir diğer grup gen, antioksidan olarak görev yapıyor. Serbest radikaller dediğimiz ve hücrede oksijenin kullanılması ile ortaya çıkan moleküller, proteinlere ve hatta hücrenin DNA'sına zarar vermektedir. DAF-2 tarafından kontrol edilen bir grup gen, bu serbest radikallerin ortaya



Çabuk yaşlanmaya neden olan Progeria hastalığı

çıkmasını engelliyor. Bunların arasında bir diğer grup gen ise hücrenin proteinlerinde değişik etkiler sonucu ortaya çıkan bozuklukları tamir ediyor. Bu genlerin bir kısmı da metabolizmada görev alıyor, hücrelerin besinlerden yararlanması ve yağ moleküllerinin transferi gibi işlevleri üstleniyor.

Kenyon ve çalışma arkadaşları DAF-2 geninin, *C. elegans*'ın hücrelerinde bizim vücudumuzda salgılanan insülin hormonuna benzer bir hormonla etkileşim sağladığını buldu. DAF-2 geninin çalışmasıyla ortaya çıkan protein, hücre zarında yer alan bir almaçtır. Her bir almaca özel olan ve onlara bağlanabilen, "ligand" adını verdiğimiz daha küçük proteinler olduğundan ve bu proteinlerin almaca bağlanarak hücre içinde birtakım tepkimeler başlattığından daha önce bahsetmiştik. Bir almaç olan DAF-2'ye, bizdeki insülin hormonunun nematod versiyonu bağlanmaktadır. İşin ilginç yönü, insanlarda ve farelerde DAF-2'ye benzer genlerin bulunması ve bu genlerin insan insülini ve IGF-I hormonları ile, hücreler arası iletişimi sağlamasıdır (memelilerde kalori sınırlaması sonucu her iki hormonun miktarının azaldığını hatırlayın). Kenyon ve grubu DAF-2'ye benzeyen üçüncü bir gen daha buldu, fakat bu genin işlevi halen çözülmüş değil. DAF-2 geninin meyve sineklerindeki eşleniği, başka bir araştırma grubu tarafından mutasyona uğratıldığında sineklerin ömrü % 85 oranında uzadı.

Bütün bu sonuçlar vücuda giren kalori miktarının ve gıdaların değerlendirilmesi ile ilgili metabolik mekanizmaların ömür uzunluğu ile doğrudan bağlantılı olduğuna işaret ediyor. Kesin

bir sonuca varmak ancak bu genler üzerinde yapılacak daha ayrıntılı çalışmalarla mümkün olacaktır.

## Uzun Fakat Sağlıklı Bir Yaşam

Yaşam süresinin uzaması konusunda dikkate alınması gereken önemli bir nokta var; o da, yaşam süresinin o veya bu şekilde uzatılması ile birlikte, gençliğin de uzayıp uzamayacağıdır. Çünkü bunların ikisi temelde çok farklı şeylerdir. Eğer bir yandan yaşam süresini uzatırken diğer yandan gençliği uzatamazsak veya yaşlanmayı geciktiremezsek, ölümsüzlük bir "hediye" olmaktan çıkıp "beddua"ya dönüşür. Teorik olarak DAF-2 veya SIR-2 genlerinin insandaki eşleniklerini nakavt edersek veya örneğin ilaçlarla onların çalışmalarını engelleyebilirsek, yaşam süresini uzatacağımızı öngörebilir, en azından deneysel organizmalardan elde edilen sonuçlara bakarak böyle bir sonucu bekleyebiliriz. Ancak vücudun organ ve dokularının zaman içinde "ihtiyarlamasını" önleyip önleyemeyeceğimiz, uzun ama sağlıklı bir yaşam sürüp süremeyeceğimiz hâlâ büyük bir soru işareti olarak durmakta.

Kök hücrelerin yıpranan ve hasar gören dokuların tamirinde kullanılması, uzatılan yaşamın aynı zamanda sağlıklı bir yaşam olmasını sağlamada belki anahtar rol oynayacak. Kök hücreler hem başkalaşıma uğramadan kendi sayılarını artırma, hem de gerektiğinde vücudumuzu oluşturan her bir hücreye dönüşebilme özelliğine sahip oldukları için, ya yıpranan dokulara dışarıdan kök hücre aktarmakla ya da dokularımızda zaten var olan yetişkin kök hücrelerini harekete geçirmekle bu amaca ulaşılabilir. Bir kısmı henüz laboratuvar çalışmalarıyla sınırlı olmakla birlikte, her iki senaryonun da geçerli olduğunu artık biliyoruz. Kök hücreler bölümünde anlattığımız gibi özellikle kan kanserlerinde, yetişkin kök hücrelerini içeren kemik iliği nakli ile elde edilen başarı, bunun belki de en güzel örneğidir.

Gelecekte çok büyük ihtimalle doğan her çocuğun, kök hücrelerce zengin olan kordon kanı, yaşamının sonraki dönemlerinde gerektiğinde kullanılmak üzere korunup saklanacaktır. Gü-

nümüzde ABD'de ve Avrupa'da birçok şirket, çocukların doğumundan bir iki hafta önce anne ve baba adaylarıyla iletişime geçerek yıllık ödemeler karşılığında çocuklarının kordon kanını dondurma ve sıfırın altında 150-200 dereceye kadar soğutulmuş sıvı nitrojen dondurucularında saklama hizmeti sunmaktadır. Bu projelerin gerisindeki düşünce, bu kök hücrelerin, çocukların hayatlarının sonraki dönemlerinde hasara uğrayan organ ve dokularının tamirinde kullanılmasıdır.

Kordon kanına seçenek olan bir kaynak, Dolly'nin hikâyesini anlattığım bölümdeki tedavi amaçlı klonlama işlemidir. Günümüzde klonlama işleminin başarı düzeyinin, teknik nedenler dolayısıyla düşük olduğundan bahsetmiştim. Bu teknik sorunların çözülmesi sadece zaman meselesidir. Bunlar aşıldığında her ferde ait kök hücrelerin elde edilmesi de mümkün olacaktır. Kordon kan hücreleri gibi, kendi genetik malzememizi taşıyan embriyonik kök hücrelerimiz de bir laboratuvarın sıvı nitrojen dondurucusunda bekletilecektir. Organ mühendisliği dalındaki ilerlemelerle bir gün kendi genetik malzememizi taşıyan organlar geliştirilerek, bu organlar hasara uğramış veya zedelenmiş olanlarla değiştirilecek ve böylece uzun ve sağlıklı bir yaşam sağlanacaktır. Kendi genetik malzememizi taşıdığı için bu "yeni" organlarımız, vücudumuzun bağışıklık sistemi tarafından "kendi malımız" olarak tanınacak, bu nedenle organ nakillerinde görülen ve nakledilen organların hasarı ile sonuçlanan yan sorunlar da ortadan kalkacaktır. Ne açıdan bakılırsa bakılsın, moleküler yaşam bilimlerinde yaşanan baş döndürücü gelişmeler, yakın bir gelecekte insan ömrünün çok daha uzayacağını haber veriyor.

XIII. Bölüm

# Genlerle Çevrenin Dansı

Eşlerinin yakaladıkları balıkları başlarındaki plastik kaplarla taşıyan kadınlar, sahilde yoğun geçen bir günün sonunu iple çekiyor. Köyün erkekleri son seferde tuttukları balıkları taşıyan, ağaçtan yapılmış, şekli ve yapısı birkaç bin yıldır hiç değişmemiş olan kayıklarını kumsala çekerken, çok sayıda çocuk, gelişmiş dünyadan bir şekilde bu sahillere kadar ulaşmış plastik kasalarla balık taşımada babalarına yardımcı oluyor. Dalgaların usanmadan yıkadığı ucu görünmeyen bu kumsalın kadın sakinleri, beklenenin aksine mayoları ile değil, canlı renkleri birbirine büyük bir ahenkle karışmış ve ayak bileklerine kadar uzayan elbiseleriyle dolaşıyor. O kadar ki, kadınların başlarında balık taşıdıkları plastik kaplar dahi giysideki renk uyumunun devamını sağlıyor. Giysilerdeki bu canlılık ve çeşitlilik, onları giymiş küçük kız çocuklarının güzelliği ile kaynaşınca, adeta deniz ve kum-

salın güzelliği ile rekabet ediyor. Arada bir, tek bir atın çektiği, yıpranmış otomobil lastikleri üzerinde yol alan iki tekerlekli at arabaları geçmişle günümüzün düşündürücü bir sentezi gibi belirip kayboluyor. Batı Afrika sahillerinde bir balıkçı köyünün sakinleri olan bu insanlar, ataları gibi on binlerce yıldır geçimlerini balıkçılıkla sağlamakta. Dışarıdan bakıldığında anlaşılması mümkün olmamakla beraber, bugün bu sahillerde balık tutabilen ve hâlâ hayatta olanların çoğu, aslında bunu genlerinde meydana gelen bir değişikliğe yani bir mutasyona borçlu.

Gelin birlikte, kırmızı kan hücrelerinde oksijen taşıyıcısı olan ve hemoglobin adı verilen bir proteinin yapısında anormalliğe sebep olan bu mutasyonun, nasıl olup da onların hayatlarını kurtardığını inceleyelim.

## Sıtma

Günümüzden yaklaşık 4000 yıl öncesine kadar, bu balıkçı köyünün yaşam tarzı değişmeden devam ediyordu. Ancak aniden ortaya çıkan bir felaketle her şey altüst oldu. Ölümü getiren bu felaketin adı sıtmaydı. *Plasmodium falciparum* adı verilen ve normalde kuşlarda sıtmaya sebep olan bir parazit, bilinmeyen bir sebeple insanlara da bulaşmaya başladı. O tarihten bu yana *P. falciparum* milyonlarca insanın ölümüne sebep oldu ve dünyanın bazı bölgelerinde olmaya da devam ediyor. Günümüzde sıtma, özellikle sıcak iklimlere sahip Akdeniz ve Afrika ülkelerinde ölüm nedenlerinin başında yer alıyor.

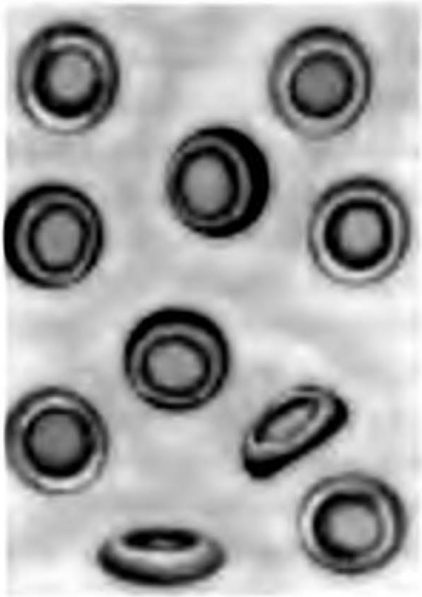
Sıtma Afrika'da başlamış olmasına rağmen, daha sonra köle olarak topraklarından ayrılmaya zorlanan Afrikalılarla birlikte Yenidünya'ya taşındı. Meksika, Orta ve Güney Amerika'da yaşayan yerliler Afrika'dan gelen siyahlarla karşılaştıklarında, neye uğradıklarını anlamadan çok sayıda kayıp vermeye başladılar. Daha önce hiç bilmedikleri bir hastalık can almaya başlamıştı. Parazitten ölenlerin sayısı gittikçe artarak yüz binleri buldu ve sonuçta sıtma paraziti bu ülkelerde ölüm sebepleri listesinin ilk sırasına yerleşti.

Aynı parazit günümüzde de can almaya devam etmekte ve dünya genelinde her yıl yaklaşık 1,2 milyon insan sıtmaya yakalanarak hayatını kaybetmektedir. Özellikle bağışıklık sistemi henüz tam gelişmeye zaman bulamamış beş yaşın altındaki çocuklar parazitin en büyük darbesine hedef olmakta. Sıtmayı bu kadar kötü ve ölümcül bir hastalık yapan nedir? Bu sorunun cevabı aslında parazitin hayat akışında gizli. Birlikte inceleyelim.

Sıtmaya sebep olan parazit *P. falciparum* sivrisinekler tarafından taşınır. Sivrisineklerin insanları sokması anında insana bulaşır ve kan dolaşımına karışarak önce karaciğere gider. Orada kısa bir süre bekledikten sonra tekrar kan dolaşımına geçer ve vücutta oksijen taşıyan kırmızı kan hücrelerini aramaya başlar, bulduğunda da onların içine girerek çoğalır. Daha sonra içinde çoğaldığı kırmızı kan hücresini parçalayarak sayısı artmış bir şekilde tekrar kan dolaşımına dağılır. Sıtmaya yakalanmış kişide ortaya çıkan ateş ve titreme nöbetleri, işte kırmızı kan hücrelerinin bu parçalanma anına rastlar. Parazit kırmızı kan hücresinin içine girerek bir bakıma saklandığı için, bağışıklık sisteminin kontrolünden de kurtulmuş olur. Bağışıklık sistemi radarlarına takılması, sadece ilk kırmızı kan hücresini parçalamasından ikinci kan hücresine girdiği ana kadar geçen kısa süreyle sınırlıdır. Eğer daha önceden kazanılmış bağışıklık mevcut değilse hastalık kısa sürede ilerler. Bu nedenledir ki, daha önce parazitle bulaşmamış hastalarda hastalığın seyri çok hızlıdır ve büyük ihtimalle de ölümle sonuçlanır. Birkaç hafta gibi kısa bir sürede parazit bulaştığı kişinin kırmızı kan hücrelerini iş yapamaz hale getirir.

## Orak Hücre Anemisi: Sıtmaya Karşı Koruma

1940'larda Afrika'da sıtma hastalarına bakan doktorlar ilginç bir gözlemde bulundu. Sıtma, farklı hastalarda farklı seyir gösteriyordu. Hastaların bir kısmı hastalığı hafif atlatıyor, bir kısmı ise çok ağır geçiriyor ve sonuçta ona yenik düşüyordu. Hastalardan alınan kanların mikroskop altında incelenmesi önemli bir sırrı daha ortaya çıkardı. Hastalığı hafif biçimde geçirenlerin



Normal kırmızı kan hücreleri



Orak hücre anemisinde kırmızı kan hücreleri

kırmızı kan hücrelerinden bazılarının şekli anormaldi, bu şekil bir orağı veya hilali andırıyordu. Bir diğer deyişle bu kişiler başka bir hastalığın taşıyıcısıydı. Daha önceden bilinen bu hastalığa, kırmızı kan hücrelerinin şeklinden dolayı "orak hücre anemisi" adı verilmişti.

Orak hücre anemisi olan kişiler sıtmayı hem hafif geçiriyor, hem de sonuçta hastalığı yeniyorlardı. Bu gözlemler, orak şekilli kırmızı kan hücreleri ile sıtmaya karşı direnç arasında bir bağlantı olduğunu gösteriyordu. Peki, nasıl oluyordu da bir hastalığın taşıyıcısı olmak, bir diğer hastalığa karşı korunma sağlıyordu?

Yine 1940'lı yıllarda Afrika'nın binlerce kilometre kuzeyinde, Avrupa'da ve okyanus ötesi Amerika'da bir grup bilim insanı orak hücre anemisinin nedenini belirlemeye çalışıyordu. Bu araştırmacılar çalışmalarını kırmızı kan hücrelerinde oksijen taşıyan ve hemoglobin adını verdiğimiz protein üzerinde yoğunlaştırmıştı. İlk sonuç 1949 yılında Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü profesörleri Harvey Itano ve Linus Pauling'den geldi. Araştırmacılar, hem normal insanlardan hem de orak hücre anemi-

si hastalarından aldıkları kanlardan yalıttıkları hemoglobin proteinini karşılaştırdılar ve proteinin hastalar ile normal insanlar arasında farklılık gösterdiğini gözlemlediler. Orak hücre anemisi, alyuvarların bir parçası olan ve oksijen taşıyan hemoglobin adı verilen proteindeki bir bozukluktan (mutasyon) kaynaklanıyordu.

Yine o yıllarda genetikçiler, Mendel'in bezelyeler üzerinde yaptığı çalışmalardakine benzer şekilde, orak hücre anemisi hastaları ve aileleri üzerinde inceleme yaparak hastalığın ne tür bir kalıtım yolu takip ettiğini belirlemeye çalışıyordu. Bu araştırmaların sonuçları, Mendel'in bulguları ile büyük bir paralellik gösterdi. Orak hücre anemisi çekinik bir kalıtım yolu izliyordu.

Hemoglobinin yapısında ortaya çıkan ve orak hücre anemisine sebep olan bu mutasyon, Watson ve Crick'in DNA'nın yapısını çözdükleri laboratuvarda çalışan bir başka bilim insanının, Vernon Ingram'ın çalışmaları ile 1956 yılında belirlendi. Ingram hemoglobin proteinini oluşturan amino asitlerin yapılarını karşılaştırdığında, orak hücre anemisi olan hastalarda hemoglobin proteininin altıncı amino asidinin değişmiş olduğunu gördü. Hastalarda, normalde bu noktada yer alan glutamik asit yerine valin amino asidi bulunuyordu. Tek bir amino asit değişikliği ölümcül olabilen bu hastalığın ortaya çıkması için yeterliydi.

Anne ve babadan gelen hemoglobin genlerinin her ikisi de bu mutasyona sahipse, doğacak çocuğun anormal olan kırmızı kan hücreleri oksijeni taşıyamaz ve orak şeklinde kıvrılıp kalır. Kırmızı kan hücresinin şeklini kaybetmesi, kılcal damarlardan geçmesini sağlayan esnekliğini de kaybetmesi anlamına geleceği için, bu tür hücreler kılcal damarlardan geçemez ve bulundukları yerde takılıp kalarak damar tıkanıklığına neden olurlar. Bu da hastanın ağrı çekmesi, ateşlenmesi ve vücudunda şişlikler meydana gelmesi demektir. Doku zedelenmesi bu durumda kaçınılmazdır.

Hemoglobin geninde tek bir amino asit farklılığı sonucu ortaya çıkan molekül, "hemoglobin S" olarak adlandırıldı. Hemoglobin S'nin çözünürlüğü normal hemoglobininkinden azdır. Spor

yaparken olduğu gibi özellikle fazla oksijene ihtiyaç duyulan anlarda, hemoglobin S çözünürlüğünün azalması sonucu, hücrenin iç yapısı ve ona bağlı olarak dış yapısı da bozulur; hücre orak şeklini alır.

Afrika'daki sıtma vakalarına geri dönecek olursak, aklımıza hemoglobin S varlığının, sıtma hastalığına karşı neden koruyucu olduğu sorusu gelecektir. Sıtma parazitinin normal bir kişiye ve hemoglobin S taşıyan bir hastaya bulaşması durumunda vücutta neler olduğuna bakarak bu sorunun cevabını bulabiliriz.

Sıtma parazitine yakalanmış bir hasta eğer normal hemoglobin moleküllerine sahipse, parazit kırmızı kan hücrelerinde çoğalıp onları parçalar ve kısa sürede hastanın kırmızı kan hücreleri işlevlerini sürdüremez hale gelir.

Kandaki hücrelerin normal olup olmadığı, dalak adını verdiğimiz organımız tarafından kontrol edilir. Dalak kan hücrelerinin yapısına "bakarak" anormallik gösterenleri kan dolaşımından ayıklayıp parçalar. Böylece kanda devamlı olarak sağlıklı hücrelerin bulunması sağlanır. Sıtmaya yakalanmış bir hastanın kanında, anormal kırmızı kan hücrelerinin sayısı giderek artar. Hastanın dalağı, dolaşımdaki bu hücreleri tutup parçalar. Ancak sayılarının çok fazla olması dalağın kapasitesini aştığı için, dalak bu iş için yetersiz kalır. Yapısı bozulan kırmızı kan hücreleri kılcal damarlardan geçemeyerek yığılır ve o noktalarda damar tıkanıklığına neden olurlar. Tıkanan damarın beslediği dokuya yeterince oksijen gidemeyince doku tahrip olur. Özellikle çocuklarda, yapısı bu şekilde bozulmuş hücrelerin beyindeki kılcal damarları tıkaması hastalığın ölümle sonuçlanmasına neden olur.

Şimdi bir de normal hemoglobinin yanı sıra hemoglobin S türünü de taşıyan bir hastanın sıtma parazitine yakalanması durumunda neler olacağına bakalım.

Sıtma paraziti önce çoğalmak için hastanın kırmızı kan hücrelerine girer. Parazit normal hemoglobinden faydalandığı halde, bilinmeyen bir nedenle hemoglobin S molekülünden faydalanamaz. Parazitin hemoglobin S'yi sevmemesi, çoğalması için gerekli besin kaynağının azalması demektir; sonuçta bu durum

parazitin çoğalmasında önleyici bir faktör olur. Parazit hemoglobin S taşıyan kırmızı kan hücrelerinin iç ortamını bozar. Hemoglobin S'nin çözünürlüğü azalır ve hücre orak şeklini alır. Hücrenin orak şeklini alması parazitin hücreye girmesinden kısa bir süre sonra olduğu için, plasmodium girdiği kırmızı kan hücresinde olgunlaşıp çoğalma fırsatı yakalayamadan içinde bulunduğu kırmızı kan hücresi ile birlikte dalak tarafından imha edilir. Bu kişilerde hemoglobin S'yi kodlayan genin yanı sıra normal hemoglobini kodlayan genin de bulunmasına bağlı olarak, kırmızı kan hücrelerinin bir kısmı normal işlevlerini göstermeye devam edecek, sıtma paraziti taşınmasına rağmen hastalık hafif seyredecektir.

Hemoglobin S ile sıtma hastalığına karşı direnç arasındaki bu önemli ilişkinin keşfi, bilim insanlarını sıtmanın yaygın olduğu coğrafi bölgeleri ve orada yaşayan insanların hemoglobin S'yi taşıyıp taşımadığını incelemeye yöneltti. Sıtmanın yaygın olduğu her yerde hemoglobin S formunun da yaygın olduğu ortaya çıktı. Aynı çalışma hemoglobin S'nin sadece Afrika kökenli insanlar arasında değil İtalya, Yunanistan, Portekiz ve ülkemiz de dahil pek çok Akdeniz ülkesinde, ayrıca Ortadoğu'da ve bazı Asya ülkelerinde de görece yaygın olduğunu ortaya çıkardı. Sıtmanın yaygın olmadığı bölgelerde hemoglobin S de yaygın değildi. Sıtma ve hemoglobin S formunun birlikte yaygın olması kuralına tek istisna Afrika kökenli Amerikalılardır. Amerika'da sıtma yaygın olmadığı halde, sıtmanın anavatanından gelen siyahlar arasında hemoglobin S formunun yaygın olması, onların bu mutasyonu Afrika'dan ayrılmadan önce dahi taşıdığını gösteriyor. Tarihe, geriye doğru bir göz atarak en azından 4000 yıldır bu insanların sıtmaya maruz kaldığını düşünürsek, normal hemoglobinin yanı sıra hemoglobin S'yi de taşıyanların yaşam üstünlüğü sağladığını ve gelecek nesillere katkıda bulunduğunu görebiliriz. Çünkü hemoglobin S taşımayan çocuklar, 5 yaşına dahi ulaşamadan parazitin kurbanı olur. Bu toplumlarda hemoglobin S taşıyanların sayısı her nesilde artarak günümüze kadar devam edegelmiştir. Sıtmanın ortaya çıkışı, bahsettiğimiz balık-

çı köyü gibi binlerce yerleşim yerinde, insanlar arasında mutasyona uğramış olanları doğal bir seçilime tabi tutmuş ve bu döngü binlerce yıl devam ederek günümüze kadar gelmiştir. Sıtmanın hâlâ çok yaygın olduğu Afrika ülkelerinde hemoglobin S'yi taşıyanların sayısının nüfusun % 25'i ile % 40'ı arasında olduğu tahmin edilmektedir.

Zimbabwe ve Senegal gibi sıtmanın çok yaygın olduğu ülkelerin insanları, mutasyonun bu faydalı yönüyle birlikte zararlı etkisiyle de başbaşa kaldı. Her nesilde taşıyıcıların (bir normal hemoglobin, bir hemoglobin S taşıyan bireyler) sayısının giderek artması, hemoglobin S'den iki kopya taşıyan çocukların doğma ihtimalini artırdı ve sonuçta orak hücre anemisine yakalananların sayısı da arttı. Çünkü anne ve babanın her ikisinin de taşıyıcı olması, istatistiksel olarak onlardan olacak çocukların % 25'inin orak hücre anemisine yakalanacağı anlamına gelir (Mendel'in çekinik karakterlerin nesilden nesile nasıl aktarıldığını ortaya çıkaran çalışmalarını hatırlayın).

Tıptaki ilerlemeler hemoglobin S'yi taşımayan ve hastalığı ağır geçiren hastaların iyileşmesini sağladıysa da, bu kişilerde büyüme aksaklıkları ortaya çıkıyor. Krizlere yol açabileceği için bu kişilerin fiziksel etkinliklere katılmaları neredeyse imkânsız. Günümüzde sıtma için aşılar da geliştirilmiş olmakla beraber kesin bir tedaviye maalesef henüz ulaşılamadı.

Hemoglobin S örneği ile, genlerde meydana gelen küçük bir değişikliğin bile toplumları veya belli bir coğrafyada yaşayan insanları büyük ölçüde etkilediğini, gelecek nesillerin yapısını şekillendirebildiğini gördük. Hemoglobin S ve sıtma, insanlık olarak içinde bulunduğumuz çevre şartlarına en iyi biçimde uyum gösterebilmemizi sağlamak üzere genetik yapımızda gerçekleşen değişikliklere ve seçilime ait sadece tek bir örnek. Tarih boyunca bunun gibi binlerce genetik değişiklikten geçerek, bugün içinde bulunduğumuz şartlara en iyi şekilde uyum sağlayacak hale geldik.

Yaşamın sırrını taşıyan DNA'da meydana gelen bu tür küçük değişiklikler çoğu zaman yaşamla ölüm arasındaki karar çizgisi-

ni belirleyerek bazen genetik malzemenin gelecek nesillere iletimini sağlar, bazen de belli türlerin yok olmasına ferman olur. Uzay mekiğinden bakıldığında dev bir organizmayı andıran yaşlı dünyamızda gelmiş geçmiş bütün türler hâlâ yaşasaydı, Dünya şimdi yaklaşık 2 milyar farklı canlı türü barındırıyor olacaktı. Hemen her doğa bilim müzesinde bulunan ve çocukların en fazla ilgisini çeken dinozor iskeletlerine, kayalar arasında sıkışıp kalmış ve ait oldukları canlının fiziksel yapısı hakkında bugün bile ayrıntılı bilgi veren fosillere bakınca, dünyamızın bugüne kadar çok sayıda farklı türe ev sahipliği yapmış olduğunu görmekteyiz.

❁

DNA'nın yapısında meydana gelen ve canlı için yaşama avantajı sağlayan değişiklikler, sadece insanlarda meydana gelenlerle de sınırlı değildir. Örneğin bugün etinden ve sütünden faydalandığımız, tereyağından peynire, işkembe çorbasından şiş kebaba ve dönere, deri ceketimizden ayakkabımıza, halımızdan cüzdanımıza kadar pek çok şeyi borçlu olduğumuz "geviş getirenler" diye adlandırdığımız sığır, koyun ve keçi gibi çiftlik hayvanları kendi DNA'larında meydana gelen faydalı değişiklikler sonucu hayatta kalabilmiş ve milyonlarca yıl boyunca soyları tükenmeden bugüne kadar yaşamlarını devam ettirebilmiştir.

## Morkaramanlar

Eğer Doğu veya Güneydoğu Anadolu'da bulunduysanız, vücutlarına göre çok büyük olan kuyruklarını sallaya sallaya yürüyen, yörenin yerli ırkı Morkaraman koyunlarını görmüşsünüzdür. Bu kuyruğun tamamen yağdan oluştuğunu ve yiyeceğin kıt olduğu zamanlarda enerji ihtiyacını karşılamak için kullanıldığını bilmiyor olabilirsiniz. Bulundukları çevrede insanlar için yaşamı olası kılan Morkaraman koyunlarının (ve diğer geviş getiren hayvanların) bulundukları ortama nasıl uy-



Morkaraman koyunları

duklarına ve o ortamı en iyi şekilde nasıl kullandıklarına birlikte göz atalım.

Seksenli yılların ikinci yarısında ilk lisansüstü derecemi almak için proje hazırlıklarımı sürdürdüğüm sırada, "Doğu Anadolu Kırsal Kalkınma Projesi" kapsamında BM Gıda ve Tarım Örgütü'nden (FAO) Dr. Patrick O'Donovan'a asistanlık yapmaktaydım. Dr. O'Donovan gelişmekte olan pek çok ülkede hayvancılığın geliştirilmesi için projeler hazırlamış ve uygulamaya koymuş tecrübeli ve başarılı bir uzmandı. Onunla birlikte Erzurum ve civarındaki köylerde büyük ve küçükbaş hayvancılık uygulamaları üzerinde incelemeler yapmış ve pilot projeler başlatmıştık. Birkaç istisna dışında yöre halkının çoğunluğu binlerce yıldır hiç değişmeden gelen ve atadan öğrenilmiş yöntemlerle hayvancılık yapıyor ve biraz da ekonomik nedenlerle doğanın sunduğu ile yetinen yetiştiricilik uygulamalarını takip ediyordu. Daha sonra lisansüstü çalışmamın araştırma bölümünü oluşturacak olan bu projelerden birinde, Erzurum şehir merkezinin 45 km kuzeyindeki Şenyurt köyünden bir çiftçinin Morkaraman koyunlarını kullandık. Projemizin amacı, gelişmenin hızlı olduğu hayatın ilk birkaç ayında kuzulara, meralardan aldıkları-

na ek olarak yem ilavesi yapmanın et üretimini artırıp artırmayacağını görmekti. Yine aynı sürüden ayırdığımız bir grup koyunu birkaç ay bekledikten sonra besiye alıp et verimlerini erken yaşta besiye alınanlarınki ile karşılaştırarak yöntemimizin faydalı olup olmadığını belirleyecektik.

En yakın anayola 3 kilometre uzaklıkta olan köye, bir tepeyi aşarak ulaşıyorduk. Kış aylarında birkaç defa anayol ayrımına kadar gidip, aşırı kardan dolayı kapanmış olan köy yolunu aşamadan geri döndüğümüzü hatırlıyorum. Karın beyaz bir çarşaf gibi her tarafı kapladığı günlerden aklımda kalan ve hiç unutamadığım bir görüntü, Morkaraman koyunlarının rüzgârın sığlaştırdığı bölgelerde ön ayakları ile karı eşerek, kar altında buldukları ile otlanmalarıydı. Yine aynı hayvanları, yem bitkilerinin yumuşak yapısına tezat teşkil eden, adeta odunumsu gövdeye ve saplara sahip yaban otlarını ete veya süte dönüştürürken izlemiştim. İlkbaharda karların erimesi ile projemiz de tamamlanmış ve beklediğimiz sonuçları almıştık. Erken yaşlarda ek suni yem alan koyunlar, yemi çok daha etkin bir şekilde ete dönüştürmüştü.

Projem bitmiş olmasına rağmen, bu çalışmalarım sırasındaki gözlemlerim kafamda yeni sorular oluşturmuştu. Örneğin Morkaraman koyunları geviş getirmeyen diğer hayvanlar ve insanların faydalanamadığı odunumsu bitkilerden nasıl faydalanabiliyordu? Bu özellik sadece geviş getiren hayvanlara mahsustu ve bu hayvanlar insan ırkının devamlılığı için gerekli olan gıdaları, insanların doğrudan yararlanamadığı otlardan ve odunumsu bitkilerden elde ediyor, onları et ve süt gibi değerli besin maddelerine dönüştürüyorlardı. Geviş getiren hayvanlara ait bu özelliğin gerisinde yatan giz neydi?

Koyunlara ait en eski fosiller bugünkü İran'ın güneyinde bulunmuş ve günümüzden yaklaşık 10 bin yıl öncesine ait. Koyunların anavatanının İran, Irak ve Toroslar'ı içine alan bölge olduğu kabul ediliyor. Eğer gökyüzünün bulutsuz olduğu bir günde uçakla Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri üzerinden geçerseniz, biri bitip diğeri başlayan, alçaklı yüksekli zirvelerle dolu,

göz alabildiğince uzanan, dokununca kadife hissi verecekmiş gibi duran çıplak, genellikle ağaçsız mor dağlardan başka bir şey görmezsiniz. Morkaraman koyunları bu zorlu coğrafi yapıya ve bölgenin sert iklimine uyum sağlamış durumda.

Morkaramanların bu kadar ağır şartlarda dahi soylarını devam ettirebilmelerinin sebebi nedir? Yaşam ancak vücuda besinlerin alınması ve onlardan yararlanılması ile devam edeceğine göre, sebep beslenme ile ilgili olabilir. Veya hastalıklara karşı dayanıklılıktan kaynaklanabilir. Hangisi acaba?

Gerçekte her ikisi de doğru, ancak asıl fark beslenmeyle ilgili. Nasıl mı?

Morkaramanların mide yapısı incelendiğinde, insanlarda tek olan mideye karşılık, diğer geviş getiren hayvanlar gibi onların da midelerinin dört farklı bölümden oluştuğu görülür. Bu dört gözlü mide Morkaramanların mera ve otlak bitkilerinden, odunumsu yapıya sahip yabani otlardan azami ölçüde faydalanmasını sağlar. Morkaraman koyunu dişleri ile kopardığı otu kısa bir çiğneme işleminden sonra yutar. Daha sonra uygun bir zamanda bu az çiğnenmiş otlar, geviş getirme adını verdiğimiz mekanizma ile çok daha iyi çiğnenmek üzere yeniden ağza geri getirilir. Milyonlarca yıl öncesinin vahşi doğa şartları düşünüldüğünde, geviş getirmenin et yiyen avcı hayvanlara yem olmamak için geliştirilmiş bir mekanizma olduğu, bu mekanizma ile otlakta harcanan süre asgariye indirilerek av olma ihtimalinin düşürülebildiği varsayımı ileri sürülüyor. Varsayıma göre, otlakta geçirilen kısa sürede koparılıp yutulan otlar, korkusuz bir ortam ve uygun bir zaman bulunduğunda geviş getirme ile ağıza geri getirilip iyice çiğneniyor.

Tükürükle karışmış ve öğütülmüş olan otlar midenin "rumen" adını verdiğimiz bölümüne ulaşır. Rumen, sindirimi sağlayan ve çiğnenmiş otu daha da küçük parçalara ayrıştıran enzimler salgılar. Rumeni çok önemli yapan diğer bir özellik ise koyunun yediği otlardan azami düzeyde faydalanmasını sağlayan enzimleri üreten mikroorganizmalara ev sahipliği yapıyor olmasıdır. Bu mikroorganizmalar, salgıladıkları enzimlerle bitki hücreleri-

nin etrafını çevreleyen sert hücre duvarını ve onun yapısını oluşturan selüloz adını verdiğimiz molekülü parçalar. Hücre duvarının parçalanmasıyla hücre içindeki besin maddeleri hazmedilmeye hazır hale gelir.

Geviş getiren hayvanlar samanı dahi et ve süte dönüştürebilirken, insanlar bitkilerin hücre duvarını etkin bir şekilde parçalayarak içindeki maddelerden faydalanmayı sağlayacak enzimlerden veya rumende olduğu gibi bu enzimleri salgılayan mikroorganizma topluluklarından yoksun oldukları için, aynı kaynaklardan ancak çok çok az faydalanabilir ve bazılarından hiç faydalanamazlar.

Rumendeki işlem sırasında bakterilerin kendileri de çoğalır. Bakteriler çoğalırken yeni proteinler ve karbonhidratlar sentezledikleri için kendileri de besin maddesi kaynağı haline gelir. Hem koyunun rumeni tarafından hem de bakterilerce salgılanan enzimlerle iyice ayrıştırılmış olan yem ve ot kalıntıları, bizdekini andıran asıl mide bölümüne aktarılır. Burada ilginç bir dönüşüm gerçekleşir. Bu bölümü çevreleyen hücreler, bu sefer bakterilerin hücre duvarlarını eriten enzimler salgılamaya başlar. Hücre duvarı çözülünce bakterinin içinde birikmiş olan besin maddeleri, proteinler, karbonhidratlar da açığa çıkar ve koyunun sin-



Gevis getiren hayvanlar dört gözlü mideleri sayesinde otlardan faydalanır.

dirim sisteminden emilmeye hazır hale gelir. Ayrıca midenin bu bölümünde insan midesinde olduğu gibi hidroklorik asit salgılandığı için, yenen gıdalar daha da küçük yapıtaşlarına ayrıştırılır. İyice çiğnenmiş, enzim ve asitle ayrıştırılmış besin maddeleri ince bağırsaklara geçerek oradan vücut dokularına ulaşır.

Toronto Üniversitesi'nden David Irwin, yıllarını geviş getiren hayvanların midesinde üretilen ve bakterinin hücre duvarını çözen bu enzimin ne olduğunu bulmak için harcamış. Irwin'in çalışmaları, bu enzimin aslında daha önceden bilinen ve hayvanlar tarafından bakterilerle mücadele etmek üzere salgılanıp gözyaşı, tükürük ve kana katılan lizozim enzimine çok benzediğini ortaya çıkardı. Ancak normal lizozim enzimi gözyaşı, tükürük ve kan gibi neredeyse nötral sıvılarda işlev yaptığı için, midenin asit ortamında etki göstermesi imkânsızdır. Güçlü asit ortamdan dolayı etki göstermek bir yana, yapısını koruması dahi mümkün değildir. Ayrıca mideye girecek herhangi bir protein gibi lizozim da midedeki sindirim enzimleri tarafından parçalanacaktır. Bu nedenle tükürük, gözyaşı ve kanda görülen lizozim formu ile midedeki lizozim farklı olmalı. Midede üretilen lizozim, midenin asit ortamında çalışacak ve kendini mide enzimlerinin saldırısından koruyacak bir değişikliğe uğramış olmalı. Bu da geviş getiren hayvanların vücudunda, aynı enzimin iki farklı türünü üreten iki farklı genin varlığına işaret ediyor.

Vücudun hem göz, hem tükürük hem de kanda bakterilerle mücadele edecek lizozim formuna ek olarak, midedeki bakterileri parçalayacak lizozim formuna da ihtiyacı olduğuna göre, her iki gen nasıl meydana gelmiş olabilir? Bu sorunun cevabı bu genlerin DNA diziliminde yatıyor. Dizilimleri belirlendiğinde aslında bu genlerin yapılarının birbirlerine çok yakın olduğu ortaya çıktı. Irwin ve arkadaşları bu verilere dayanarak, başlangıçta sadece tek bir lizozim geni bulunduğu ve bu genden zaman içinde bir şekilde birkaç kopyanın yapılmış olduğu, ayrıca genlerin bazılarında zamanla birtakım değişiklikler meydana geldiği varsayımını ileri sürdü. Irwin'in açıklaması şöyleydi: "Var olan bir DNA molekülünden yeni moleküller sentezlenirken bazen

hatalar meydana gelir ve yeni molekülde belirli bir genden bir yerine birden fazla kopya yer alır; ortaya çıkan organizma da aynı genden bir yerine birkaç tane taşımaya başlar. Bundan yaklaşık 55 milyon yıl önce, bugünkü geviş getiren hayvanların atalarında da böyle bir hata oluştu ve lizozim geninin birkaç kopyası birden yapıldı. Milyonlarca yıllık sürede yeni genlerde, yine tamamen şans eseri olarak, aside dayanıklılık sağlayan bir değişim daha meydana geldi ve bu değişiklik gelecek nesillere de aktarıldı. Başlangıçta sadece tek bir gen varken, bu değişimler sonucunda biri tükürükte diğeri midede işlevsel olan iki farklı enzim ortaya çıktı." Irwin, incelediği bütün geviş getiren hayvanların, lizozim geninin birbirinin aynı olan çok sayıda kopyasını taşıdığını buldu. Irwin'in açıklamalarına göre bu değişimin meydana geldiği hayvanlar, hayatlarını sadece ot ve yaprak yiyerek sürdürebilmeye başladıkları için av peşinde koşan hayvanlara göre daha avantajlı hale geldiler ve her geçen nesilde sayıları da giderek arttı. Milyonlarca yıl önce yeryüzünde, bugün bildiğimiz geviş getiren hayvanlardan gergedana kadar, çok sayıda ırktan ve türden hayvan yaşıyordu. Ama bunların arasından sadece lizozim enziminin sayısında artış olanlar yaşama avantajı elde etti, diğerlerinin çoğunun soyu tükendi.

Irwin ve arkadaşlarının açıklamalarını destekleyen bir diğer veri, soyları tükenmeden günümüze kadar kalan ve yaprakla beslenen koala maymunundan ve Amazonlarda yaşayan ve yine yaprakla beslenen Hoatzin adlı kuştan elde edildi. Her ikisi de sadece tek bir lizozim geni taşımaktadır ve bu nedenle geviş getirenlerin aksine bakterilerden faydalanamazlar. Diğer yandan maymunlar, yine DNA'larındaki bir değişiklik sonucu mide asidine dayanıklı lizozim formunu oluşturdukları halde göz yaşı lizozimini kaybetmişler. Ancak bu değişim, maymunların bakterilere karşı daha korumasız hale gelmelerine de neden olmuş.

Yukarıdaki örneklerde, genlerle çevre arasındaki etkileşimin ne kadar önemli olduğunu ve çevrenin doğal seçilimi çok etkin bir şekilde nasıl yönlendirdiğini görüyoruz. Bu etkileşim özellikle birkaç genin çalışması ile ortaya çıkan özellik-

lerde daha da belirgin. Değişik özellikler bakımından canlıların kapasiteleri genlerinde kodludur. Ancak bu kapasitenin ne oranda ortaya çıkacağı çevre tarafından belirlenir. Çevre şartlarındaki yetersizlikler, genetik kapasite ne kadar mükemmel olursa olsun özelliğin ortaya çıkmasında sınırlayıcıdır. Bunun bir örneği, yakın geçmişte ülkemiz hayvancılığının geliştirilmesi girişimlerinde yaşandı. Avrupa ülkelerinde son 200 yıldır yapılan ıslah çalışmaları sonucu elde edilen çok yüksek verimli damızlık hayvanlar ülkemize ithal edildi ve yerli çiftlik hayvanları ile birleştirilerek yerli ırkların verimlerinin yükseltilmesine çalışıldı. Kâğıt üzerinde çok iyi görünen bu fikir hayata aktarıldığında önemli sorunlar yaşandı. Günlük ihtiyaçlarının ve yeterli besin alıp almadıklarının bilgisayarlarla belirlendiği bir ortamdan Doğu Anadolu'nun ağır iklimine ve coğrafyasına getirilen bu yüksek verimli hayvanların çoğu, Avrupa'da gösterdikleri verimi göstermek bir yana hayatta kalma savaşı vermeye başladılar. Genetik yapıda herhangi bir değişiklik meydana gelmediğine göre, ortaya çıkan sonuç çevrenin etkisidir. İthal edilen bu üstün verimli hayvanlar, verimlerinin düşmesinin yanı sıra hastalıklara dayanıklılık açısından da yerli ırklardan daha zayıf kaldılar.

Bu tür projelerin başarısı çevre şartlarının iyileştirilmesi ile orantılı olacaktır. Nitekim, şartları Avrupa'nınkilere daha yakın olan Ege ve Trakya bölgelerimizde bu projeler başarıya ulaştı. Çevre şartlarının genetik kapasitenin ortaya çıkmasındaki gücü dikkate alındığında, yerli çiftlik hayvanlarımızın çevre şartlarının iyileştirilmesi, örneğin Doğu Anadolu'dan Avrupa'ya götürülmeleri durumunda verimlerinin ne olacağı merak konusu. Çünkü gerçek genetik kapasite, ancak bütün ihtiyaçların karşılandığı bir çevrede ortaya çıkabilir.

XIV. Bölüm

# Epigenetik: Kalıtımın Genler Üstü Boyutu

Penceresiz odanın ortasında, muayeneye gelen anne adayı için bir yatak ve onunla birlikte gelen yakınları için ayrılmış, duvara bitişik iki sandalye vardı. Yatağın bir yanına, başucuna doğru bir ultrason cihazı yerleştirilmişti. Odanın psikolojik soğukluğu, endişe ile karışık heyecanımızın yatışmasına yardım etmiyordu. Hamileliğin henüz ikinci ayındaydık, ama doktorumuz beklediğinden daha güçlü kalp atışları duyduğu için hamileliğin aslında iki aydan daha uzun bir süredir devam ettiğini düşünmüştü. Başlangıç tarihinden emin olmak için bir ultrason tetkiki istemişti.

Orta yaşlı hemşire ultrason probunu sağa sola hareket ettirmeye başlayınca ekranda beliren ve pek bir şeye benzetemediğim siyah beyaz görüntüler de ekranda sağa sola oynamaya başladı. Hemşire önce ana rahmindeki bebeğin yerini tespit etmeye çalışıyordu; gözünü ekrandan ayırmıyor, sağ eli ile probu oyna-

tarak değişik açılardan görüntü elde etmeye çalışıyordu. Benim gözlerim de ultrason cihazının ekranına kilitlenmişti.

Eşimin ilk hamileliğiydi ve o sabah bizim için tarihi bir önem taşıyordu. Doğacak çocuğumuzun ilk görüntülerine o sabah bakacaktık. Sırtüstü yatmış olduğu için ekranı göremeyen eşim hemşirenin yüz ifadelerini okumaya çalışıyor, her ikimiz de hemşirenin hareketlerini pür dikkat izliyorduk. Embriyoloji derslerinden aklımda kaldığı kadarıyla ekranda gördüklerimi kendimce yorumlamaya çalışıyordum. O gün bize pek konuşkan olmayan bir hemşire rastlamıştı. Odanın sessizliğini bölen tek şey, hemşirenin arada bir görüntüyü sabitleştirip ekrandaki fotoğrafı kaydetmesi sırasında cihazdan çıkan "klik" sesiydi.

Gözlerim ekran ile hemşirenin yüzü arasında mekik dokudu. Ondan bir ses çıkmayacağını anlayınca, ekrana daha büyük bir dikkatle bakmaya başladım. Hemşire, probu bir müddet oynattıktan sonra embriyoyu bulmuştu. Ekranda o küçücük kalbin attığını görmek olağanüstüydü. Hemşire probu oynatmaya devam ettikçe farklı açılardan görüntüler ekranı dolduruyordu. İlk gördüğüm embriyoya farklı bir açıdan baktığımı düşünüyordum. Ekrana daha dikkatli bakınca, aslında onun ilk gördüğüm embriyo olmadığını, birden fazla embriyo olduğunu anladım.

Çocukluğumdan beri ikizliğin nasıl bir şey olacağını hep merak ettiğimi, hatta zaman zaman "keşke ikizim olsaydı" bile demiş olduğumu hatırladım o an. Ama ne benim ailemde ne de eşimin ailesinde ikiz çocuk olduğu için o ana kadar ikiz çocuk sahibi olabileceğimiz hiç aklımıza gelmemişti.

Yorumumdan emin olmak için hemşireye baktım ama hemşireden hâlâ çıt çıkmıyor, probu oynatmaya devam ediyordu. Emin olmadan bir şey söylemek istemediğim için ekranı takip etmeye devam ettim. Bir an için üçüncü bir embriyo gördüğümü zannettim. İkiz babası olma sevinci yerini üçüz babası olma endişesine bıraktı. ABD'de aynı anda üç bebeğe bakmanın zorluğunu düşündüm o anda. Çünkü bu konudaki kültürel farklılık çok barizdi. Türkiye'de böyle durumlarda büyükanne ve büyük-

baba başta olmak üzere akrabalar, arkadaşlar ve hatta komşular bile yardıma koşarken, ABD'de bu yardım büyük çoğunlukla sadece aile fertleri ile sınırlı kalır. Büyükanne ve büyükbaba da işgücünün bir parçası olduğu için onların yardımları da kısa sürelidir. Sonuçta bütün yük anne ve babanın omuzlarında kalır.

Dayanamayıp sessizliğimi bozdum. Hemşireye "herhalde birden fazla bebek var değil mi?" diye sorarak onayını aradım. "Evet haklısınız, ikiz çocuklarınız olacak" diye yanıtladı. Üçüz olmadıkları için derin bir nefes almış ve ikiz babası olmanın sevincine bürünmüştüm yeniden. Eşim ise habere gözyaşları ile tepki vermişti. Doktorumuzun hamileliğin erken evresinde neden güçlü kalp atışları duyduğu da böylece anlaşılmış oldu. Hamileliğin tarihinin yanlış olmasından değil, aynı anda atan iki kalbi birlikte duymuş olmasındandı bu.

Aylin ve Elif'le ilk tanışmamız böyle oldu. İkizler soğuk bir Kasım günü, geceyarısına doğru dünyaya geldi. Aylin altta kalmış olduğu için kardeşinden az bir farkla da olsa daha zayıftı. Tek yumurta mı yoksa çift yumurta ikizleri mi oldukları özellikle benim için büyük bir merak konusuydu. Tek yumurta



İkizler aynı genetik yapıya sahiptir.
Aylin Nur (solda) ve Annalisa Elif (sağda) Karaçay

ikizleri olmalarını dilemiştim, çünkü gün boyu genlerle haşır neşir olan bir bilim insanı için ikizler, canlı bir laboratuvar niteliğindeydi. Tıpatıp aynı DNA ile dünyaya gelen ikizler arasındaki benzerlikler ve farklılıklar, kalıtım hakkında özellikle kişilik, hafıza ve öğrenme gibi fiziksel olmayan özelliklerin kalıtımı hakkında çok önemli ipuçları verecekti ve bunları bizzat izleyebilecektim.

Plasentalar incelenmek üzere hastanenin bir diğer bölümüne gönderildi. Ertesi sabah kontrole gelen doktordan, ikizlerin tek bir plasentayı paylaşmış olduklarını ve bu nedenle tek yumurta ikizleri olduklarını öğrendik.

ABD'de yapılan istatistikler her 250 doğumdan birinin ikiz olduğunu gösteriyor. Tek yumurta ikizleri, embriyonun çok erken safhalarda ikiye ayrılması ve her iki yarının kendi başlarına bölünmeye devam etmesi ile ortaya çıkmaktadır.

## Her Şey Genlerde Bitmiyor

Aylin ve Elif'in genleri birbirinin tıpatıp aynı. Fiziksel yönden, büyükanne ve büyükbabalarının dahi ayırt edemeyeceği kadar birbirlerine benziyorlar. Aslında ayırt etmekte zorluk çekenler sadece tanıdıklar ve akrabalar da değil. İkizler de, üç yaşlarına kadar aynanın karşısına geçtiklerinde kendilerine değil ikiz kardeşlerine baktıklarını zannedip karşıdaki görüntüye onun ismini veriyorlardı.

İkizler doğumdan itibaren birbirlerinden hiç ayrılmadılar. Özellikle yaşamlarının ilk dört yılında aynı şeyleri yiyip aynı şeyleri içtiler ve çoğu zaman baştan ayağa aynı kıyafetleri giydiler. Ev dışına çıktıkları zaman bile hep bir arada kaldılar, kısacası hep aynı çevre koşullarının etkisi altındaydılar. Eğer çevre şartlarından kaynaklanan bir farklılık varsa, her ikisine de aynı yönde etki etmiş olmalı, sonuçta her yönden birbirlerinin tıpatıp aynı olmalılar. Çünkü hem genetik yapıları hem de çevre şartları farksız. Ancak gerçek hiç de böyle değil. İkizlerin arasında önemli farklılıklar olduğunu, ilk defa soğukalgınlığına yakalandıklarında görmeye başladık. Aynı virüse yakalanmış olmaları-

na rağmen hastalığın seyri ve süresi farklılık göstermişti. Aylin hastalığı daha hafif atlatmış, Elif'in soğukalgınlığı ise hem daha uzun sürmüş hem de daha ağır geçmişti. Kış aylarında Elif'in cildinde zaman zaman egzema çıkmasına rağmen, bunu Aylin'de şimdiye kadar görmedik.

İkizler karakter olarak da birbirlerinden çok farklılar. Elif'in daha dışa dönük bir yapısı var, Aylin ona göre biraz daha içe kapanık. Elif çocuk bahçesine vardıktan birkaç dakika sonra ilk defa orada tanıştığı çocuklarla oynamayı, Aylin ise bir süre yalnız kalıp diğerlerine daha sonra katılmayı yeğliyor. Aylin arada bir hepimizi esprileri ile güldürürken, Elif'ten habersiz ortalıkta kuş dahi uçmuyor. Her ikisinin hafızası da beni kıskandıracak düzeyde. Henüz üç dört yaşlarındayken bile, alışveriş merkezine farklı bir yoldan gitmeye kalktığımda yanlış yöne gittiğimi söylemekte ikisi de gecikmiyordu.

Hem DNA'ları birbirlerinin kopyası olduğuna hem de çevreleri yüzde yüze yakın oranda aynı olduğuna göre ikizlerin aralarındaki farklılık nereden kaynaklanıyor? Bu soru uzun süre kafamı meşgul etmişti. Çünkü 2000'li yıllara kadar DNA'ya kader gözü ile bakılıyor, DNA'da kodlu bilginin (hastalıklara neden olan ya da zararsız birkaç mutasyon dışında) ilelebet değişmeyeceğine inanılıyordu. Ne olduğunu bilmiyordum, ama kalıtımda DNA'nın ötesinde ek birtakım mekanizmaların rol oynadığından emindim. Çünkü her şey DNA'da bitseydi, ikizlerin her yönüyle birbirlerinin tıpatıp aynı olması gerekirdi.

Amerikan Bilimler Akademisi'nin resmi dergisi *Proceedings of the National Academy of Sciences*'ın Temmuz 2005 sayısında yayımlanan bir makale, uzun süre kafamı kurcalayan "ikizler" sorusuna açıklık getirdi. Ohio Eyalet Üniversitesi'nden bir ekibin de aralarında bulunduğu, Amerikalı, İngiliz, İsveçli ve İspanyol bilim insanlarından oluşan uluslararası bir araştırmacı grubu, yaşları 3 ile 74 arasında değişen 15'i kız 25'i erkek, 40 ikiz çift üzerinde geniş kapsamlı bir araştırma yapmıştı. İkizlerin aynı DNA'yı taşıdığı bilindiği için bu araştırmacılar ikizlerin DNA'larının dizilimlerini değil, genlerinin çalışma düzeyle-

rini karşılaştırmıştı. Sonuçlar çarpıcıydı. Yaşamın ilk yıllarında ikizlerin genlerinin çalışma biçimi birbirine çok yakındı, ancak yaş ilerledikçe aralarında farklılıklar ortaya çıkmıştı. Yani ikizlerin DNA dizilimleri tıpatıp aynı kalmıştı, ama zaman içinde genlerinin çalışması değişmişti. Araştırmayı gerçekleştiren bilim insanlarının yorumu şöyleydi: "İkizlerin bulunduğu çevre, yaşamın ilk yıllarında hemen hemen aynıdır ve bu çevre şartları genlerin çalışmasını benzer şekilde etkiler. Ama yaş ilerledikçe ikizler birbirlerinden ayrılmakta ve sonuçta ortamları da değişmektedir. Farklı özelliklere sahip çevrelerde yaşamış olmaları, farklı çevre şartlarına maruz kalmaları ile sonuçlanır. Beslenme alışkanlıkları, sigara içip içmedikleri veya fiziksel etkinlik düzeyleri gibi etkenler bu farklılıklardan önemli olan birkaçıdır. İşte yaşam boyu dış dünyalarında gerçekleşen bu farklılıklar, ikizlerin genlerinin çalışmasına da yansımaktadır."

Ben bu yoruma, ana rahmindeki çevreyi de katıyorum. Bölümün başında dikkatinizi çektiyse, Aylin'in az farkla da olsa daha zayıf doğduğunu yazmıştım. Büyük ihtimalle bunun nedeni Aylin'in altta kalması ve üzerindeki ağırlık yüzünden Elif'e göre daha az besin almış olmasıydı. Dolayısıyla aynı kabul ettiğimiz ana rahminde dahi farklılıklar söz konusudur. Birazdan anlatacağım gibi beslenmenin genlerin çalışmasındaki etkisi dikkate alınınca, aynı DNA'ya sahip ikizler arasındaki farklılıkların, ilk çevre olan ana rahminden itibaren başladığını rahatlıkla söyleyebiliriz.

## Epigenetik: Genler Üstü Kalıtım

Uzun bir süre genetik hastalıklara, özellikle DNA'nın yapısında meydana gelen mutasyonların neden olduğu düşünüldü. Bu görüşe göre, DNA'nın mutasyona uğraması sonucu dört harfli DNA alfabesi ile yazılan kelimelerde yanlış harfler ve dizilimler ortaya çıkmakta, böylece bir bakıma kelimenin anlamı bozulmaktadır. Bu da sonuçta genetik hastalıkları doğurmaktadır. Hafızanızı yenilemek için burada orak hücre anemisine yeniden değinmek istiyorum. Orak hücre anemisine, hemoglobin prote-

inini kodlayan gende ortaya çıkan bir mutasyon sebep olur. Altıncı amino asit normal hemoglobinde glutamik asit iken, orak hücre anemisi hastalarında yerini valin amino asiti almıştır. Bu değişimin arkasında ise sadece tek bir hata yatmaktadır. Normal kişilerde altıncı amino asiti kodlayan DNA dizilimi "GAG" iken orak hücre anemisine sahip hastalarda bu dizilim "GTG"ye, yani ortadaki "A" (adenin), "T"ye (timin) dönüşmüştür. Tek bir bazın değişimi, A iken T olması, bu kötü hastalığı ortaya çıkarmıştır.

2000'li yıllara kadar bilim insanları arasındaki bir diğer genel kanı ise şöyleydi: "Hangi genlerin hangi dokularda, ne zaman ve ne kadar çalışacağı hayatın başlangıcında belirlenir ve yaşam boyu bu programa uyulur. DNA'nın yapısında meydana gelen değişiklikler yani mutasyonlar, kanseri de kapsayan çok sayıda hastalığa neden olur." Bugün, bu kabul her ne kadar kısmen doğruluğunu koruyor ise de, son 6-7 yılda elde edilen bulgular sayesinde artık her şeyin DNA'da bitmediğini biliyoruz. Bir diğer deyişle kalıtımın, DNA'nın üstünde bir diğer boyutu daha var. Bu yeni kavrama "genler üstü genetik" anlamına gelen "epigenetik" adı verildi. Epigenetik, DNA'nın yapısında veya diziliminde herhangi bir değişiklik olmaksızın DNA'da kodlu olan genetik bilginin açığa çıkmasında meydana gelen değişikliklerdir.

"Kök Hücreler" bölümünden hatırlayacaksınız; embriyonun gelişimi süresince başlangıçtaki tek bir hücre çoğalıp başkalaşarak vücudumuzu oluşturan 200'ün üzerinde farklı hücre tipine dönüşmektedir. Her hücrenin çekirdeğinde aynı DNA var olduğuna göre, değişik hücre tiplerine bu özelliklerini kazandıran, onlarda çalışan genlerin farklı farklı oluşudur. Bir beyin hücresini bir karaciğer hücresinden ayıran, sahip olduğumuz yaklaşık 25-30 bin genden hangilerinin beyin hücresinde, hangilerinin karaciğer hücresinde çalıştığıdır. Hücre tiplerine özel olmak üzere "susturulmuş" ve "çalışan" genler bulunmaktadır. Çalışan ve susturulmuş genlerin farklı kombinasyonları, vücudumuzu oluşturan hücre tiplerini ortaya çıkarmaktadır.

Bunu bir senfoni orkestrasının konserine benzetmemiz mümkün. Seslendirilen eserin notası bütün müzisyenlerin önünde olmasına rağmen her müzisyen eserin sadece belli bölümlerinde çalar ve diğer kısımlarında sessiz kalır. Sonuçta, örneğin Beethoven'in bestelediği Türk Marşı (Marcia Alla Turca) gibi kulağa son derece hoş gelen bir müzik ortaya çıkar. Orkestranın müzisyenlerinden her birini birer gen olarak düşünürsek, genlerin bazı dokularda suskun kalmaları ve bazı dokularda sıraları geldiğinde çalışmaları, sonuçta farklı hücre tiplerini ve o hücre tipine özel işlevleri ortaya çıkarır. Hangi genlerin çalışıp hangilerinin suskun kalacağı, hücre ve doku tipine bağlı olmanın yanı sıra organizmanın yaşamının hangi evresinde olduğuna da bağlıdır. Embriyonun gelişimi sırasında başın vücudun bir ucunda, ayakların diğer ucunda, gövdenin de baş ile bacaklar arasında olmasını sağlayan genler çalışırken, yaşamın ilk yıllarında çalışmayan çok sayıda gen sonraki dönemlerde, örneğin ergenlik çağına ulaşıldığında çalışmaya başlar. Bu genlerin etkinlikleri sonucunda vücudumuzda belli değişimler ortaya çıkar; üreme ile ilgili faaliyetlerin başlaması ve çocuk sahibi olunabilmesi gibi. Genlerin ne zaman, nerede ve ne kadar çalışacağını belirleyen bu mekanizmaya, bir diğer deyişle DNA'nın yapısında veya dizilimde herhangi bir değişiklik olmaksızın DNA'da kodlu olan genetik bilginin açığa çıkmasında meydana gelen değişikliklere "genler üstü genetik" anlamına gelen "epigenetik" adını veriyoruz.

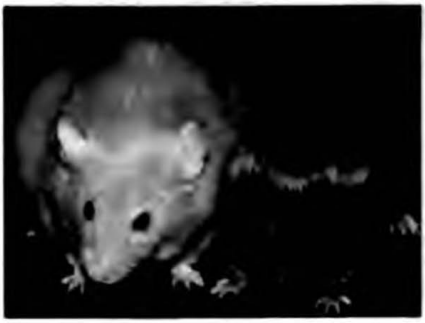
Epigenetik kontrolü sağlayan bir diğer mekanizma da, DNA'nın hücrenin çekirdeğinde çok sıkı bir şekilde paketlenmiş olmasıdır. Her bir hücredeki DNA'yı açıp ip gibi uzatırsak, uzunluğu yaklaşık iki metreyi bulur. DNA önce "histon" adını verdiğimiz proteinlerin etrafına sarılır. Daha sonra bu protein-DNA kompleksleri yan yana gelerek dönen merdiveni andıran bir yapıyı, bu yapı da tekrar kendi etrafında burgulu bir şekilde sarılarak kromozomları oluşturur. Böylece iki metre uzunluğunda ve gözle görülemeyecek kadar ince bir ip gibi olan DNA, olağanüstü bir şekilde, "kromatin" adı verilen bu yapı sayesinde

hücrenin mikroskobik çekirdeğine sığar. Genlerin çalışması için "transkripsiyon faktörleri" adını verdiğimiz proteinlerin genlerin kontrol bölgelerine bağlanması gerekir. Bunun gerçekleşebilmesi için, çalışacak genlerin bağlı olduğu kromatin yapı açılarak bu faktörlerin kontrol bölgelerine ulaşmasını sağlar. Çalışmaması gereken genler kromatin yapıya gömüldükleri için transkripsiyon faktörleri onlara ulaşamaz. Faktörler ulaşamayınca da gen çalışmaz.

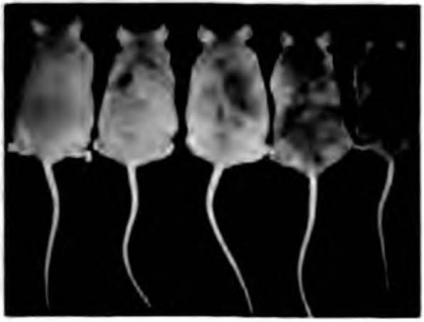
## Ne Yiyorsak O muyuz?

Duke Üniversitesi profesörlerinden Randy Jurtle ve laboratuvarında doktora sonrası eğitimi gören Dana Dolinoy, deneylerden birinde genetik olarak birbirinin tamamen aynı olan ikiz farelerin, zaman içinde hem dış görünüş hem de hastalıklara yakalanma bakımından birbirlerinden son derece farklılaştığını gözlemledi. Farelerden birinin rengi sarıya dönüşmüştü, diğeri ise normal renk olan siyahla karışık kahverengiydi. Sarı fare, ikiz kardeşinden çok daha fazla kilo aldı ve vücudunda önemli miktarda yağ birikti. Kanser ve şeker hastalığına yakalanma riski de kahverengi ikiz kardeşinden daha fazlaydı. Kahverengi fare normal ağırlıkta ve son derece sağlıklıydı. Oysa bu ikiz kardeşlerin DNA'ları birbirinin tıpatıp aynıydı. Bu nedenle kıl renklerinin de tamamen aynı olması beklenirdi. Yoğun çalışmalar sonucu, bu değişikliklerin nedeni belli oldu. Kıl renklerindeki farklılık, kıl renginden sorumlu genin çalışması ile ilgiliydi. Sarı farede kıllara renk veren "agoti" adındaki gen çalışmakta iken, kahverengi olan ikiz kardeşinde aynı gen susmuş durumdaydı.

Jurte ve Dolinoy ilginç bir gözlemde daha bulundu. Farelerden bazılarının kıl rengi ne tamamen sarıydı ne de tamamen kahverengiydi, bu iki rengin değişik oranlarda karışımından oluşmuştu. Genellikle baskın renk sarıydı ve üzerinde değişik oranlarda kahverengi kısımlar vardı. Ayrıntılı çalışmalar, bu tür bir renk karışımının, kıl hücrelerinin bazılarında agoti geninin hâlâ çalışıyor olması diğerlerinde ise susmuş olması sonucu ortaya çıktığını gösterdi. Bu nedenle farelerdeki renk farklılığından yo-



Epigenetik kontrolün olağanüstü etkileri: Agoti geninin metilasyonu



Kıl rengi, agoti geninin ne kadar çalıştığının göstergesi

la çıkarak, agoti renk geninin derilerinin hangi kısımlarında çalışıp hangilerinde çalışmadığını tahmin etmek mümkün oldu.

Dolinoy ve arkadaşları projenin devamında, annenin beslenmesinin yavruların genlerinin çalışması üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını, oluyorsa bunun ne şekilde gerçekleştiğini belirlemek üzere yola koyuldu. Bunun için araştırmalarında agoti renkli fareleri kullandılar. Böylece önemli çevre faktörlerinden biri olan beslenmenin genler üzerindeki etkilerini doğacak fare yavrularına bakar bakmaz belirleyebileceklerdi. Üzerinde durdukları kimyasal madde, BPA olarak bilinen ve plastik oyuncaklarda, plastik şişelerde, plastik gıda ambalajlarında, bebeklerin mama şişelerinde bulunan bisfenol A idi. (ABD Hastalık Kontrol Merkezi CDC tarafından 400 kişilik bir grup üzerinde yapılan testlerde, bu kişilerden 380'inin vücutlarında BPA tespit edildi). Hamilelik sırasında farelerin yiyeceklerine BPA ekledikleri sarı renkli obez yavruların sayısı anormal derecede arttı. Annenin yiyeceğinin bir parçası olan BPA, doğacak yavruların kıl rengini belirleyen genin çalışmasını etkilemişti.

Dolinoy bu ilk sonuçlardan sonra, ek gıda maddelerinin genlerin çalışması üzerindeki etkilerini belirlemek için gebe farelerin yemlerine BPA'nın yanı sıra folik asit olarak da bilinen B9 vitamini ekledi. Çünkü folik asit, vücutta "metil grubu" adı verilen kimyasal bir yapıyı sağlamakla görevlidir. Bir diğer deneme grubuna da, BPA'ya ek olarak soya fasulyesinden elde edilen "genistin" maddesini ekledi. Yeme eklenen genistin miktarı,



Genlerin metil grupları eklenerek (metilasyon) susturulması

Uzakdoğu insanlarının günlük diyetlerinde yedikleri soya fasulyesi veya soya ürünlerinin miktarına denk düzeyde tutuldu. Gebe farelere bu gıda ekleri verilince, doğan sarı renkli ve obez farelerin sayısında çok büyük bir düşüş ve kahverengi olanların sayısında büyük bir artış gözlendi. Annenin yedikleri, çocuklarının genlerinin çalışmasını etkilemişti.

Bu değişikliklerin gerisindeki mekanizmaya gelince: DNA'nın dizilimi aynı kalmak üzere DNA'nın çalışmasında ortaya çıkan bu değişikliğin, "metil" adı verilen ve bir karbon ile üç hidrojen atomundan oluşmuş küçük bir molekülün DNA'ya eklenmesi sonucu ortaya çıktığı keşfedildi. Metilasyon adını verdiğimiz bu işlem esnasında metil grupları DNA'nın dört bazından biri olan sitozine eklenir. Metil grubunun eklendiği sitozin (C) bazından sonra gelen baz ise genellikle guanindir (G). CG ikilisi pek çok genin promotor adını verdiğimiz kontrol bölgelerinde bulunmaktadır. Dolayısıyla promotor bölgesinde metilasyon olması, o genin etkinliğinin durdurulması sonucunu doğurmaktadır.

Dolinoy'un çalışmasında, sarı renkli farenin kıl yapan hücrelerinde agoti genine metil grupları eklenmemiş, bu nedenle de gen normalde çalışmaması gerekirken çalışmasına devam etmişti. Agoti geni kahverengi farede metilasyona uğramış ve bu nedenle de çalışması durmuştu. Fotoğrafta görülen sarı ile karışık kahverengi farelerde ise ilginç bir durum söz konusudur. Bu farelerin hücrelerindeki agoti geni, bir kısmında çalışıyorken (sa-

rı kıllar) yanıbaşındaki bir grup hücrede ise metilasyona uğradığı için çalışmamaktadır. Bu fotoğrafa bakarak hangi farede ne oranda metilasyon olduğunu rahatlıkla söyleyebileceğinizi tahmin ediyorum.

Jurtle ve Dolinoy'un elde ettiği bu sonuçlar genetik biliminde yepyeni bir çığır açtı. Çünkü bu sonuçlar ilk defa, yediğimiz yiyeceklerin, üstelik sadece bizim değil anne ve babamızın hatta büyükanne ve büyükbabamızın yediklerinin de genlerimizin çalışması üzerinde etkili olabileceğini gösteriyordu. Eğer yediklerimizle genlerimizin çalışmasını etkileyebiliyorsak, bilinçli olarak yönlendirilecek diyet programları ile veya geliştirilecek diyet ekleri ile genlerimizin çalışmasını da tedavi amaçlı olarak değiştirebileceğiz demektir.

Şimdiye kadar ikizlerin DNA'larının yaşam boyu aynı kaldığını ve genlerinin aynı düzeyde çalıştığını düşünüyorduk. Tıpatıp aynı DNA'yı taşıyan ikizlerden birinde ileri yaşlarda bir hastalık ortaya çıkarken diğerinde çıkmamasını, hasta olan ikizin yaşam tarzı ve alışkanlıklarına bağlıyorduk. Örneğin eğer ikizlerden biri sigara içmiş ve kansere yakalanmışsa, bunun sigara dumanındaki kanser yapıcı maddelerin akciğer hücrelerinin DNA'sını tahrip etmesi nedeniyle ortaya çıktığını, sigara içmediği için kanser yapıcı maddelere maruz kalmayan diğer ikizde ise kanser görülmediğini düşünüyorduk. Jurtle ve Dolinoy'un çalışmaları bu düşüncenin, yarım kalan bir resim gibi, gerçeğin tamamını değil sadece bir parçasını yansıttığını ispatlıyordu. Çünkü kanser DNA'nın yapısında meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Halbuki epigenetik değişiklikler, DNA'nın yapısında değil genlerin çalışmasında meydana gelen değişikliklerdir. Bu çalışmalarla, yediğimiz yiyecekler de dahil, yaşam süresince maruz kaldığımız bütün çevre şartlarının genlerimizin çalışması üzerinde önemli etkileri olduğu gerçeği de gün ışığına çıkmış oldu. Nitekim son yıllarda yapılan araştırmalar, epigenetik kontrolde ortaya çıkan anormalliklerin kanser başlangıcında ve gelişiminde çok önemli rol oynadığını gösterdi.

Bazı meslek gruplarında çalışanlar, işleri gereği günlük yaşamlarında farklı kimyasal maddeler kullanmak zorundadır, asbest örneğinde olduğu gibi. Maalesef bu kimyasal maddelerin bazıları insan sağlığı için son derece zararlıdır. Zararlı kimyasal maddelerin sağlığa neden ve nasıl zarar verdiğini artık bir bir öğrenmeye başladık. Öğrendiğimiz gerçeklerden biri de, bu maddelerin epigenetik kontrol üzerindeki olumsuz etkileridir.

Üzüm yetiştiriciliğinde mantarlarla mücadele amacıyla kullanılan vinklozolin adlı bitki koruma ilacı hakkında elde edilen bulgular son derece endişe verici. 2005 yılında yayımlanan bir çalışmada gebe kobaylara, yavruların anne karnında cinsiyetlerinin oluştuğu bir dönemde, kısa bir süre için vinklozolin verildi. Ama yavrular doğar doğmaz, kontrollü laboratuvar şartlarında, ilaca maruz kalmadıkları temiz bir ortama aktarılıp orada yetiştirildi. Ergenlik çağına ulaştıklarında kendi aralarında çiftleştirildiler (kardeşler arasında çiftleştirme laboratuvar hayvanlarında çok sık uygulanır). Bu ilk neslin yavruları da ergenlik çağına ulaştıklarında kendi aralarında çiftleştirilerek üçünü nesil, aynı işlem tekrar edilerek de dördüncü nesil elde edildi. Eğer insanlarla karşılaştırırsak, bu durumun karşılığı, dede ve nine ile, onların torunlarının çocuklarını içine alan dört nesil demektir. Her bir nesil dikkatli bir şekilde takip edildi. Özellikle sağlık durumları değerlendirilip kaydedildi. Ortaya çıkan sonuçlarsa şok etkisi yaptı. Her dört neslin erkeklerinin % 90'ında üreme sorunları gözlendi. İlginç bir şekilde sorun sadece erkeklerde görüldü; bilinmeyen bir mekanizma, dişi kobayların yumurtalarını ilaca karşı korumuştu. İlk dört aylık dönemde incelendiklerinde, erkeklerde testislerin gelişiminde ve sperm oluşturan hücrelerde anormallikler bulundu. Bu hayvanlar yaşlandıkça üreme organlarına ek olarak, başka organlarında da rahatsızlıklar ortaya çıktı. Bir yaşına ulaştıklarında kobayların % 20'sinde tümör gözlenirken % 50'sinde prostat, % 40'ında böbrek rahatsızlığı, % 30'unda bağışıklık sistemi anormallikleri ve % 30'unda ciddi düzeyde kısırlık oluştu. Bu hastalıklar her dört neslin erkeklerinde de ortaya çıkmıştı. Dişilerde de benzer ra-

hatsızlıklar görüldü, ama bu sadece ilk nesilde kaldı; ondan sonraki nesiller sağlıklıydı.

Metoksiklor adlı verilen ve bitki koruma amacıyla kullanılan böcek ilacının da aynı rahatsızlıklara neden olduğu belirlendi. Bu zehirli maddelerin ortaya çıkardığı nesiller arası sorunlar DNA'nın yapısındaki mutasyonlara atfedilemez, çünkü bu rahatsızlıkların oranı % 30-90 arasında değişirken, DNA'nın yapısında meydana gelebilecek mutasyon oranı sadece % 0,01'dir. Bu da akla epigenetik anormallikleri getiriyor. Nitekim vinklozolin ile muamele edilen erkek kobayın sperm DNA'sı ile üçüncü nesil kobayın sperm DNA'sı karşılaştırıldığında 25 farklı gende DNA metilasyonu açısından farklılık olduğu ortaya çıktı. Bu çalışma, cinsiyetin belirlendiği bir dönemde hormonal sistemi etkileyen bir ilacın, epigenetik düzeyde de etki göstererek nesiller boyu devam eden rahatsızlıkların ortaya çıkmasına neden olduğunu kanıtlıyordu. Bunun bir anlamı da, atalarımızın maruz kaldıkları zehirli maddelerin bizim sağlığımızı da etkiliyor olmasıdır.

Epigenetik hakkında elde edilen veriler, epigenetik yapının yaşam boyu değiştiğini göstermesinin yanı sıra bu değişikliklerin insan yaşamının iyileştirilmesi yönünde kullanılabileceği müjdesini de veriyordu. Eğer yaşam süresince epigenomda meydana gelen "normal" değişiklikleri belirleyebilirsek bu değişiklikleri yönlendirerek, örneğin durdurarak, hızlandırarak veya tersine çevirerek çok daha uzun ve sağlıklı bir yaşam sürmemiz söz konusu olacaktır. Örneğin eğer yaşlanmaya neden olan epigenetik değişiklikleri belirler ve önleyebilirsek en azından yaşlanmanın hızını azaltabilir veya gençliğin süresini uzatabiliriz. Bunu gerçekleştirmek, hücrelerimizi yeniden programlayabilmek demektir. Eğer bunu başarabilirsek kendi vücut hücrelerimizden herhangi birini yeniden programlayıp kök hücre haline getirebilir, daha sonra da hastalık veya yaşlılık nedeniyle zarar görmüş veya yaşlanmış dokularımızın hücrelerine dönüştürüp söz konusu dokuların tamirinde kullanabiliriz. Böyle bir noktaya ulaşmanın uzun yıllar alacağı düşünülmüştü. Fakat Japon araştır-

macı Shinya Yamanaka'nın 2007 yılında gerçekleştirdiği olağanüstü bir çalışma, hücrenin programının değiştirilebileceğini kanıtladı. Yamanaka, yetişkin deri hücresine sadece dört gen aktararak bu hücreyi kök hücreye dönüştürmeyi başardı. Aktardığı genler "ana transkripsiyon faktörleri" adını verdiğimiz, çok sayıda genin çalışmasını kontrol eden genlerdi. Bu çalışmanın önemli yanı, yetişkin birinin vücudundan alınan bir hücrenin yeniden programlanabileceğini göstermesidir. Böylece o kişiye ait kök hücreler elde edilebilecek ve daha sonra gerekirse bu hücreler laboratuvar koşullarında belli bir organa dönüştürülerek aynı kişiye aktarılabilecektir. Bu organlar "kişiye ait" olduğu için de uyumsuzluk problemi yaşanmayacaktır (organ nakli yapılan hastalar vücutlarının aktarılan yabancı organı reddetmemesi için devamlı ilaç almak zorundadır).

Epigenetiğin öneminin anlaşılmasıyla, hem Avrupa hem de ABD'de yaşam boyu meydana gelen epigenetik değişiklikleri belirlemek üzere "epigenom haritası" projeleri başlatıldı. Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü bu proje için şimdilik 190 milyon dolarlık bir destek ayırmış durumda. Üç milyar dolar harcanarak tamamlanan insan gen haritası yanında epigenom haritasına çok az bütçe ayrılmış olması ve çalışmanın büyük merkezlerde değil de üniversitelerdeki küçük, ferdi laboratuvarlarda yapılıyor olması, bu konuda çalışan bilim insanlarınca tenkit ediliyor. Ancak gen haritasının tamamlanmasını sağlayan teknolojik gelişmelerin epigenom çalışmaları için henüz gerçekleşmemiş olması bu konuda önemli bir engel. Ayrıca bir insanın sadece tek bir gen haritası varken, hem değişik dokularına hem de yaşamının farklı dönemlerine ait birkaç epigenomunun olması da işi zorlaştırıyor.

Yumurta ve spermle taşınan DNA aracılığı ile anne ve babamızdan bize aktarılan ve bizi biz yapan özelliklerimizi değiştirmemiz imkânsızdır. Ancak yukarıda birkaç örneğini verdiğim, son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalara bakarak, bu bilginin ortaya çıkması konusunda yapabilecek çok şeyimiz olduğunu öğrendik yani DNA'mızın yapısını değil ama çalışmasını etkileye-

bileceğimizi gördük. Vücudumuza ne kadar iyi bakarsak ve alışkanlıklarımızı ne kadar sağlıklı bir yaşam doğrultusunda yönlendirirsek, geri kalan ömrümüzü o kadar sağlıklı geçirmemiz mümkün olacaktır. Buna yalnızca fiziksel sağlığımız değil düşünce ve duygu dünyamız da dahildir. Yaşama bağlılığı ve olaylar karşısında pozitifliği ile bilinen pek çok kanser hastasının bu berbat hastalığı yendiğini, depresyonda olan ve olaylara ve yaşama negatif yaklaşan hastaların ise çok kısa sürede yaşama veda ettiklerini duymuşsunuzdur. Bağışıklık sistemimiz duygu ve düşünce dünyamızdan çok önemli oranda etkilenir. Sürekli olumsuzluklar ve sorunlar sonucu depresyona düşen insanların soğukalgınlığından veya diğer bazı hastalıklardan bir türlü kurtulamamasının altında yatan gerçek, bağışıklık sistemlerinin tüm gücü ve potansiyeli ile çalışamıyor olmasıdır.

Sosyal bir varlık olan insanın sadece fiziksel çevreden değil manevi dünyasını etkileyen faktörlerden de etkilendiği bilinen bir gerçektir. Bugün artık anne ile çocuk arasındaki ilişkinin, çocuğun genlerinin çalışması üzerinde etkili olduğunu gösteren çok güçlü bilimsel delillere sahibiz. Örnegin 2006 yılında kobaylar üzerinde yapılan bir çalışmada annesi tarafından iyi bakılan, okşanıp temizlenen ve yeterince emzirilen yavruların büyüdüklerinde daha sakin oldukları, çevrelerine çok daha kolay uyum sağladıkları ve kendilerinin de anneleri gibi çocuklarına ilgi gösterdiği gözlendi. Buna karşın annelerinden yeterince ilgi görmeyen kobayların stres hormonları düzeyinin normalden çok daha yüksek olduğu bulundu. Bu farklılık, stres hormonlarının üretiminde rol oynayan genlerin çalışmasında ortaya çıkan değişiklikten kaynaklanıyordu. Bir diğer deyişle annenin yavrusuna gösterdiği ilgi ve şefkat, yavrunun stres hormonları ile ilgili genlerinin çalışmasını etkilemiş, bu da önce yavruların beyninde değişiklilere neden olmuş ve sonuçta da yavruların kişiliklerinde kalıcı değişiklikler ortaya çıkarmıştı.

Bu bilgiler sorumluluklarımızı da artırmaktadır. Beslenme alışkanlıklarımız ve yaşam tarzımız sadece bizi değil çocuklarımızı, torunlarımızı ve hatta torunlarımızın torunlarını da etkile-

yecektir. Bu nedenle zehirli artıklarla ve zararlı kimyasal maddelerle sadece kendimizi değil içinde yaşadığımız toplumun bütün fertlerini de kapsayacak şekilde mücadele etmek, kendi sağlımızı koruyacağı gibi sağlıklı yeni nesiller üretmemizi de garanti altına alacaktır.

# Görsel Malzeme Kaynakları

*Yaşamın Sırrı DNA*'da kullanılan bütün görsel malzemeler aşağıda gösterilen kaynaklarından izin alınarak kullanılmıştır.

| | |
|---|---|
| Eugenik ağaç | *American Philosophical Society* |
| Eugenik dersi | *American Philosophical Society* |
| DNA'da bazların yapısı | *American National Genome Research Institute* |
| DNA'nın yapısı | *American National Genome Research Institute* |
| DNA replikasyonu | *United States Department of Energy, Genome Program* |
| Hücre, genler, proteinler | *United States Department of Energy, Genome Program* |
| DNA ve insan silueti | *American National Genome Research Institute* |
| Kromozomlar | *American National Genome Research Institute* |
| Baskın, çekinik ve X kromozomuna bağlı kalıtım | *Howard Hughes Medical Institute* |
| Watson ve Crick | *Pauling Special Collection, University of Oregon Libraries* |
| Rosalind Franklin | *Cold Spring Harbor Laboratories* |
| Rosalind Franklin'in 51 no'lu röntgen filmi | *Pauling Special Collection, University of Oregon Libraries* |
| Watson ve Crick, DNA | *Cold Spring Harbor Laboratories* |
| Uçağızlı Mağarası | *Dr. Steven L. Kuhn ve Dr. Mary C. Steiner, University of Arizona* |
| Uçağızlı, takılar | *Dr. Steven L. Kuhn ve Dr. Mary C. Steiner, University of Arizona* |
| Uçağızlı, kazı | *Dr. Steven L Kuhn ve Dr. Mary C. Steiner, University of Arizona* |
| DNA dizilimi, insan siluetleri | *American National Genome Research Institute* |
| DNA dizilim robotları | *American National Genome Research Institute* |
| Dr. Francis Collins | *American National Genome Research Institute* |
| Modern DNA dizilimi ve çıktısı | *American National Genome Research Institute* |
| Mikrodizilim | *American National Genome Research Institute* |
| Klasik yöntemle DNA dizilimi | *United States Department of Agriculture* |
| Dudak-damak yarıklı hasta | Dr. Jeff Murray |
| Jeff ve Filipinli çocuklar | Dr. Jeff Murray |
| Jeff Murray | Dr. Jeff Murray |
| IRF-6 geni sonuçları | Dr. Brian Schutte |
| Kanserde kan damarları | *Howard Hughes Medical Institute* |
| Patates fidesi | *United States Department of Agriculture* |
| Mısır | *United States Department of Agriculture* |
| Mısır | Dr. Bahri Karaçay |
| Teosinte | *University of Wisconsin* |
| Transgenik bitki üretimi | *United States Department of Agriculture* |
| Klon portakallar | *United States Department of Agriculture* |
| Transgenik bitkiler ve ürünler | *United States Department of Agriculture* |
| Buğday ve DNA | *United States Department of Agriculture* |

| | |
|---|---|
| Domates ve DNA | *United States Department of Agriculture* |
| Dolly ve Bonnie | *Roslin Institute, Edinburgh* |
| Blastosiste kök hücre aktarımı | *Roslin Institute, Edinburgh* |
| Dr. Randy Prather | Dr. Bahri Karaçay |
| "Yağmur Adam" Kim Peek | Dr. Darold Treffert |
| Fare embriyonik kök hücreleri | Dr. Baoli Yang, University of Iowa |
| Kök hücre diyagramı | *American National Genome Research Institute* |
| Nakavt fare | *American National Genome Research Institute* |
| Adenovirüs | *United States Center for Disease Control* |
| Dr. Cynthia Kenyon | Dr. Cynthia Kenyon |
| Genç ve yaşlı C. elegans | Dr. Cynthia Kenyon |
| Progeria hastası | *American National Genome Research Institute* |
| Kırmızı kan hücreleri ve anemi | *United States National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* |
| Morkaramanlar | Prof. Dr. Fahri Yavuz |
| Geviş getirenler | *American National Genome Research Institute* |
| İkizler | Dr. Bahri Karaçay |
| Sarı ve kahverengi fare | Dr. Dana Dolinoy |
| Agoti geni ve fareler | Dr. Dana Dolinoy |
| Metilasyon | Dr. Bahri Karaçay |

# Kaynaklar


1. Klarsfeld, A., Revah, F. (Çev. Brady, L.), *The Biology of Death: Origins of Mortality*, Comstock Pub. Associates, Ithaca, NY, 2004.
2. Parson, A. B., The Proteus Effect: *Stem Cells and Their Promise for Medicine*, Joseph Henry Press, Washington, DC., 2004.
3. Kimg, B. J., *Biological Anthropology: An Evolutionary Perspective.*, Teaching Co. The Great Courses, Chantilly, Va., 2002.
4. Barbujani, G., Goldstein, D. B., "Africans and Asians Abroad: Genetic Diversity in Europe", *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, Sayı 5, s. 119-150, 2004.
5. Barzilai, N., Atzmon, G., Schechter, C., Schaefer, E. J., Cupples, A. L., Lipton, R., Cheng, S., Shuldiner, A. R., "Unique Lipoprotein Phenotype and Genotype Associated With Exceptional Longevity", *The Journal of the American Medical Association*, Sayı 290, s. 2030-2040, 2003.
6. Beadle, G. W., "Teosinte and the origin of maize", *Journal of Heredity*, Sayı 30, s. 245-247, 1939.
7. Fogelstein, B., Zoghbi, H. Y., *Learning from Patients; The Science of Medicine* (DVD), The Howard Hughes Medical Institute's Holiday Lectures on Science, Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, MD., 2004.
8. Bourtchuladze, R., Renguelli, B., Blendy, J., Cioffi, D., Schutz, G., Silva, A. J., "Deficient Long-term Memory in Mice with a Targeted Mutation of the cAMP Responsive Element-binding Protein", *Cell*, Sayı 79, s. 59-68, 1994.
9. Caceres, M., Lachuer, J., Zapala, M. A., Redmond, J. C., Kudo, L., Geschwind, D. H., Lockhart, D. J., Preuss, T. M., Barlow, C., "Elevated Gene Expression Levels Distinguish Human from Non-human Primate Brains", *Proceedings of National Academy of Sciences*, Sayı 100, s. 13030-13035, 2003.
10. Cavalli-Sforza, L. L., Feldman, M. W., "The Application of Molecular Genetic Approaches to the Study of Human Evolution", *Nature Genetics*, Sayı 33, s. 266-275, 2003.
11. Starr, C. A. R. T., Biology, *The Unity and Diversity of Life*, 6. Basım, Wadsworth Publishing Company, Belmont, California, 1992.
12. Collins, F. S., Green, E. D., Guttmacher, A. E., Guyer, M. S., "A Vision for The Future of Genomics Research", *Nature*, Sayı 422, s. 835-847, 2003.
13. Cooney, C. A., "Germ Cells Carry the Epigenetic Benefits of Grandmother's Diet", *Proceedings of National Academy of Sciences*, Sayı 103, s. 17071-17072, 2006.
14. Treffert, D. A. ve Christensen, D. D., "Inside the Mind of a Savant", *Scientific American*, s. 108-113, Aralık, 2005.
15. Treffert, Darold A. ve Wallace, Gregory L., "Islands of Genius", *Scientific American*, s. 76-85. Haziran, 2002.
16. David A.Sinclair ve Lenny Guarente. "Unclocking the Secrets of Longevity Genes", *Scientific American*, s. 48-57, Mart, 2006.
17. David Grubin Productions in association with Thirteen/WNET New York, *The Secret Life of the Brain*, Alexandria, VA, Public Broadcasting Company, 2002.
18. Church, D., *The Genie in your Genes : Epigenetic Medicine and the New Biology of Intention*, Elite Books, Santa Rosa, CA., 2007.
19. Melton, Douglas A. ve Rosenthal, N., *Potent Biology; Stem Cells, Cloning, and Re-*

*generation* (DVD), The Howard Hughes Medical Institute's Holiday Lectures on Science, Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, MD., 2007.
20. Black, E., *War Against the Weak. Eugenics and Amerika s Campaign to Create A Master Race*, Four Walls Eight Windows, New York, 2003.
21. Carlson, E. A., *The Unfit. A history of a Bad Idea*, Cold Spring Laboratories Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001.
22. Enattah, N. S., Sahi, T., Savilahti, E., Terwilliger, J. D., Peltonen, L., Jarvela, I., "Identification of a Variant Associated with Adult-type Hypolactasia", *Nature Genetics*, Sayı 30, s. 233-237, 2002.
23. Kandel, Eric R., *In Search of Memory: The Emergence of a New Science of Mind*, W. W. Norton, New York, 2006.
24. Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., Gage, F. H., "Neurogenesis in the Adult Human Hippocampus", *Nature Medicine*, Sayı 4, s. 1313-1317, 1998.
25. Fallon, J., Reid, S., Kinyamu, R., Opole, I., Opole, R., Baratta, J., Korc, M., Endo, T. L., Duong, A., Nguyen, G., Karkehabadhi, M., Twardzik, D., Patel, S., Loughlin, S., "In Vivo Induction of Massive Proliferation, Directed Migration, and Differentiation of Neural Cells in the Adult Mammalian Brain", *Proceedings of National Academy of Sciences*, Sayı 97, s. 14686-14691, 2000.
26. Collins, F., Gibbs, R., McKusick, V., Stewart, D., "What a Long, Strange Trip It's Been", *Nature* Sayı 409, s. 756-757, 2001.
27. Gould, E., Reeves, A. J., Fallah, M., Tanapat, P., Gross, C. G., Fuchs, E., "Hippocampal Neurogenesis in Adult Old World Primates", *Proceedings of National Academy of Sciences*, Cilt 9, Sayı 96, s. 5263–5267, 1999.
28. Greenfiled, S. A., *The Human Mind Explained. An Owner's Guide to the Mysteries of The Mind*, Henry Hold and Company, New York, 1996.
29. Guarente, L., ve Kenyon, C., "Genetic Pathways that Regulate Ageing in Model Organisms", *Nature*, Sayı 408, s. 255-262, 2000.
30. Wilmut, I., "Cloning for Medicine", *Scientific American*, s. 58-62, Aralık, 1998.
31. Wilmut, I., Highfield, R., After Dolly : *The Uses and Misuses of Human Cloning*, W. W. Norton, New York, 2006.
32. Wilmut, I., Campbell, K., Tudge, C., *The Second Creation: Dolly and the Age of Biological Control*, Harvard University Press, Boston, 2001.
33. Ingram, V. M., "Abnormal human haemoglobins. I. The comparison of normal human and sickle-cell haemoglobins by fingerprinting", *Biochimica et Biophysica Acta*. Sayı 1000, s. 151-157, 1989.
34. Ingram, V. M., "Gene Evolution and the Haemoglobins", *Nature*, Sayı 189, s. 704-708, 1961.
35. Jaenisch, R., Bird, A., "Epigenetic Regulation of Gene Expression: How the Genome Integrates Intrinsic and Environmental Signals", *Nature Genetics*, Sayı 33, Ek, s. 245-254, 2003.
36. Torr, James D., *Genetic Engineering*, Greenhaven Press, San Diego, CA., 2001.
37. Watson, James D., Berry, A., DNA: *The Secret of Life*, Alfred A. Knopf, New York, 2003.
38. Viegas, J., *Stem Cell Research*, The Library of Future Medicine, Rosen Publishing Group, New York, 2003.
39. Bishop, Jerry A., Waldholz, M., *Genome. The Story of Our Astonishing Attempt to Map All the Genes in the Human Body*, Touchstone, Simon & Schuster, New York, 2001.
40. Grupper, J., *Architecture and Design of Man and Woman*, Discovery Channel Video, Silver Spring, MD., 2003.
41. Cibelli, Jose B., Lanza, Robert P., West, Michael D., Ezzell, C., "The First Human Cloned", *Scientific American*, s. 44-51. Ocak, 2002.
42. Levine, J., Suzuki, D., *The Secret of Life. Redesigning the Living World*, WGBH

Educational Foundation, Boston, 1998.
43. Panno, J., *Gene Therapy : Treating Disease by Repairing Genes*, Facts On File Science Library, Facts on File Inc., New York, NY. 2005.
44. Kaati, G., Bygren, L. O., Pembrey, M., Sjostrom, M., "Transgenerational Response to Nutrition. Early Life Circumstances and Longevity", *European Journal of Human Genetics*, Sayı 15, s. 784-790, 2007.
45. Karaçay, B., Şanlıoğlu, S., Griffith, T. S., Sandler, A., Bonthius, D. J., "Inhibition of the NF-[kappa]B Pathway Enhances TRAIL-mediated Apoptosis in Neuroblastoma Cells", *Cancer Gene Therapy*, 11:681-690. 2004.
46. Kempermann, G., Gast, D., Gage F. H., "Neuroplasticity in Old Age: Sustained Fivefold Induction of Hippocampal Neurogenesis by Long-term Environmental Enrichment", *Annals of Neurology*, Sayı 52, s. 135-143, 2002.
47. Kempermann, G., Kuhn, H. G., Gage, F. H., "More Hippocampal Neurons in Adult Mice Living in an Enriched Environment", *Nature*, Sayı 386, s. 493-495, 1997.
48. Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A., Tabtiang, R., "A C. elegans Mutant That Lives Twice as Long as Wild Type", *Nature*, Sayı 366, s. 461-464. 1993.
49. Boon, K. A., *The Human Genome Project. What does Decoding DNA Means for Us?*, Enslow Publishers Inc., Berkley Heights, New Jersey, 2002.
50. Kondo, S., Schutte, B. C., Richardson, R. J., Bjork, B. C., Knight, A. S., Watanabe, Y., Howard, E., Ferreira de Lima, R. L. L., Daack-Hirsch, S., Sander, A., McDonald-McGinn, D. M., Zackai, E. H., Lammer, E. J., Aylsworth, A. S., Ardinger, H. H., Lidral, A. C., Pober, B. R. , Moreno, L., Arcos-Burgos, M., Valencia, C., Houdayer, C., Bahuau, M., Moretti-Ferreira, D., Richieri-Costa, A., Dixon, M. J., Murray, J. C., "Mutations in IRF6 Cause Van der Woude and Popliteal Pterygium Syndromes", *Nature Genetics*, Sayı 32, s. 285-289, 2002.
51. Krings, M., Stone, A., Schmitz, R. W., Krainitzki, H., Stoneking, M., Paabo, S., "Neanderthal DNA Sequences and the Origin of Modern Humans", *Cell*, Sayı 90, s. 19-30, 1997.
52. Kuhn, S. L., Stiner, M. C., Reese, D. S., Güleç, E., "Ornaments of the Earliest Upper Paleolithic: New Insights from the Levant", *Proceedings Of National Academy of Sciences*, Sayı 98, s. 7641-7646, 2001.
53. Wright, L., *Twins: And What They Tell Us About Who We are*, J. Wiley, New York, 1997.
54. Gerdes, Louise I., *Genetic Engineering*, Greenhaven Press, San Diego, CA., 2005.
55. Martisian, Lynn M., *Understanding the Biology of Cancer*, American Association of Cancer Research, Washington DC., 2006.
56. Messina, L., *Biotechnology*, The H. W. Wilson Company, New York, 2000.
57. Bamshad, Michael J., Olson, Steve E., "Does Race Exist", *Scientific American*, s. 78-85, Aralık, 2003.
58. West M., *The Immortal Cell: One Scientist's Quest to Solve the Mystery of Human Aging*, Doubleday, New York, 2003.
59. Morgan, H. D., Santos, F., Green, K., Dean, W. ve Reik W., "Epigenetic Reprogramming in Mammals", *Human Molecular Genetics*, Sayı 14, s. R47-R58, 2005.
60. Sigal, Nancy L., *Indivisible by Two: Lives of Extraordinary Twins*, Harvard University Press, Cambridge, MA., 2005.
61. Young, N., Thomson, A., Locke, B., *Ape to Man*, A&E Television Networks, Lion Television, NY, 2005.
62. Wade, N., *Life Script; How the Human Genome Discoveries Will Transform Medicine and Enhance Your Health*, Simon & Schuster, New York, 2001.
63. Wade, N., *The New York Times Book of Genetics*, Lyons Press, Guilford, Ct., 2002.
64. Doidge, N., *The Brain That Changes Itself: Stories of Personal Triumph from the Frontiers of Brain Science*, Viking, New York, 2007.
65. Ogonuki, N., Inoue, K., Yamamoto, Y., Noguchi, Y., Tanemura, K., Suzuki, O.,

Nakayama, H., Doi, K., Ohtomo, Y., Satoh, M., Nishida, A., Ogura, A., "Early Death of Mice Cloned from Somatic Cells", *Nature Genetics*, Sayı 30, s. 253-254, 2002.
66. Pauling, L., Itano, H. A., Singer, S. J., Wells I. C., "Sickle Cell Anemia, A Molecular Disease", *Science*, Sayı 110, s. 543-548, 1949.
67. Kitcher P., *The Lives to Come: The Genetic Revolution and Human Possibilities*, Simon & Schuster, New York, 1997.
68. Puca, A. A., Daly, M. J., Brewster, S. J., Matise, T. C., Barret, J., Shea-Drinkwater, M., Kang, S., Joyce, E., Nicoli, J., Benson, E., Kunkel, L. M., Perls, T., "A Genome-wide Scan for Linkage to Human Exceptional Longevity Identifies A Locus on Chromosome 4", *Proceedings of National Academy of Sciences*, Sayı 98, s. 10505-10508, 2001.
69. Naam, R., *More Than Human: Embracing the Promise of Biological Enhancement*, Broadway Books, New York, 2005.
70. Reik, W., "Stability and Flexibility of Epigenetic Gene Regulation in Mammalian Development", *Nature*, Sayı 447, s. 425-432, 2007.
71. Restak, R., *The Secret Life of the Brain*, Joseph Henry Press, Washington, DC., 2001.
72. Krulwich, R., Arledge, B., Arledge, E., *NOVA: Cracking the Code of Life*, Boston, WGBH, 2001.
73. Roberts, L., Davenport, R. J., Pennisi, E., Marshall, E., "A History of the Human Genome Project", *Science*, Sayı 291, s. 1195, 2001.
74. Henig, R. M., "Pandora's Baby", *Scientific American*, s. 63-67, Haziran, 2003.
75. Lewin, R., *The Origin of Modern Humans*, Scientific American Library: W. H. Freeman, New York, 1993.
76. Gupta, S., *Chasing Life: New Discoveries in the Search for Immortality to Help You Age Less Today*, Warner Wellness, New York, 2007.
77. Skinner, M. K., "Epigenetic Transgenerational Toxicology and Germ Cell Disease", *International Journal of Andrology*, Sayı 30, s. 393-396, 2007.
78. Wells, S., *The Journey of Man: A Genetic Odyssey*, Princeton University Press, Princeton, NJ., 2002.
79. Nowicki, S., *Biology: The Science of Life*, Teaching Co. The Great Courses, Chantilly, VA, 2004.
80. Jones, S., Y: *The Descent of Men*, Houghton Mifflin, Boston, 2003.
81. Mirsky, S., ve Rennie, J., "What Cloning Means for Gene Therapy", *Scientific American*, s. 122-123, Haziran, 1997.
82. Schreiber, S. L., Lander, E. S., *Scanning Life's Matrix: Gene, Protein and Small Molecules* (DVD), The Howard Hughes Medical Institute's Holiday Lectures on Science, Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, MD., 2003.
83. Roleff, T. L., *Cloning*, Greenhaven Press, Detroit, MI., 2006.
84. Tamashiro, K. L. K., Wakayama, T., Akutsu, H., Yamazaki, Y., Lachey, J. L., Wortman, M. D., Seeley, R. J., D'Alessio, D. A., Woods, S. C., Yanagimachi, R., Sakai, R. R., "Cloned Mice Have an Obese Phenotype not Transmitted to Their Offspring", *Nature Medicine*, Sayı 8, s. 262-267, 2002.
85. Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S., Jones, J. M., "Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts", *Science*, Sayı 282, s. 1145-1147, 1998.
86. Beardsley, T., "The Start of Something Big? Dolly Has Become a New Icon for Science", Scientific American, s. 5-16, Mayıs, 1997.
87. Allman, T., *Stem Cells*, Lucent Books, Farmington Hills, MI., 2006.
88. Wakayama, T., Tabar, V., Rodriguez, I., Perry, A. C. F., Studer, L., Mombaerts, P., "Differentiation of Embryonic Stem Cell Lines Generated from Adult Somatic Cells by Nuclear Transfer", *Science*, Sayı 292, s. 740-743, 2001.
89. Waterland, R. A., Jirtle, R. L., "Transposable Elements: Targets for Early Nutriti-

onal Effects on Epigenetic Gene Regulation", *Molecular and Cellular Biology*, Sayı 23, s. 5293-5300, 2003.
90. Watson, J. D. ve Crick, F. H., "Molecular Structure of Nucleic Acids; A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid", *Nature*, Sayı 171, s. 737-738, 1953.
91. Whittam, T. S., Clark, A. G., Stoneking, M., Cann, R. L., Wilson, A. C., "Allelic Variation in Human Mitochondrial Genes Based on Patterns of Restriction Site Polymorphism", *Proceedings of National Academy of Sciences*, Sayı 83, s. 9611-9615, 1986.
92. Wilbrecht, L., Williams H., Gangadhar N., Nottebohm F., "High Levels of New Neuron Addition Persist When the Sensitive Period for Song Learning Is Experimentally Prolonged", *Journal of Neuroscience*, Sayı 26, s. 9135-9141, 2006.
93. Schermerhorn, W., *Down Syndrome. The First 18 months*, Blueberryshoes Productions LLC., Vienna, Virginia, 2003.
94. Clark, W. R., *The New Healers : The Promise and Problems of Molecular Medicine in the Twenty-first Century*, Oxford University Press, New York, 1997.
95. Yin, J. C. P., Wallach, J. S., Del Vecchio, M., Wilder, E. L., Zhou, H., Quinn, W. G., Tully, T., "Induction of a Dominant Negative CREB Transgene Specifically Blocks Long-term Memory in Drosophila", *Cell*, Sayı 79, s. 49-58, 1994.
96. Yin, J. C., Tully, T., "CREB and the Formation of Long-term Memory", *Current Opinion in Neurobiology*, Sayı 6, s. 264-268, 1996.

# Dizin

A vitamini eksikliği, 178
Abbott Laboratuvarları, 95
ABD, 8-15, *75*, 81, 95, 136, *144*
adenin, 30, 33, *37*, 39, *40*, 101, 156, 162, *327*
adenovirüs, 268, 283
adenozin deaminaz (ADA), *273*
agoti, 329, 330, *330*, 331
AIDS, 95, 109, 110, *275*, 280
akciğer kanseri, 159-162
akciğerler, 148
Akdeniz, *47*, 48, *78*, 92
Akdeniz Üniversitesi, 96, 98
Alberts, Bruce, *87*
albinoluk, 28
alel, 23
Alemseged, Zeresenay, *55*
alkol, *144*
ALL, 122
almaç, 117, 118, 204, 205, 243, 302
Almanya, 11, 14, 15, 29, 62, 63, 84, 88, *97*
altın pirinç, 178, *194*
Alzheimer, 110, 111, *224*
Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi, *87*, 155
amino asit, *42*, 43, 271, 281, 309, *327*
AML, 122
amniyosentez, *17*, 126, 130
amonyak, 281, 282
Anderson, French, *277*
anesteziye dayanıklı hafıza, 221
angiotensinogen, *78*
Ankara, 48, *75*
antikor, 30, *274*
anti-psikoz, 205
Applied Biosystem, 103
argon lazeri, *53*
Aristoteles, 20
asbest, 333
asırlıklar, 291, 292
Asi Nehri, *47*
aşı, 30
Atatürk Üniversitesi, 88, 289
ATP, 281-282
Avery, Oswald, 31
Avrupa mısır kurdu, *177*
Awash Nehri, 52-52
ayak izleri, *54*

B hücreleri, 274
B9 vitamini, 144
*Bacillus thuringiensis*, 175
bağışıklık sistemi, 98, 149, 152, 274, 275
bakteri, 30, 31, 32, 69, *74*, 89, 91, 104, 105, 150, 52, 173
balsas teosinte, 166
Bam HI, 175
Barzilai, Nir, 293, 294, 295
başkalaşım, 185, 229, 230
Batı Afrika, 306
Beadle, George, 169
beslenme alışkanlıkları, 48, 138, 144, 152, 153, 159
beta globin, 93, 94, 272, 273
beta karoten, 178, 179, 194
beta talasemi, 93, 94
beyaz ırk, 10, *77*
Beyer, Peter, 178
beyin, 44, 54, 56, 58, 59, 60, 61, 110, 120, 158, 199, 200, 202, 207, 217, 221, 232, 237, 310, 355, 357
bezelye, 20-27
bicoid, 254
bilirubin, 284
Binet Simon zekâ testi, 15
bisfenol A, 330
Blaese, Michael, 278
Blair, Tony, 82
blastosist, 236, 237, *237*, 245, 246, *248*, 252, 258, 259
BM Gıda ve Tarım Örgütü, 314
Boveri, Theodor, 29
Brenner, Sydney, 299
Brezilya, 94-96, 142, 190
Brno, 20
Bt proteinleri, 173
Bt toksini, 174
Bt tozu, 173
Bush, George W., 239
Büyük Afrika Rift Vadisi, 51

*Caenorhabditis elegans*, 299, 300, *300*, *301*, 302
Calıment, Jeanne, 290
Campbell, Keith, 180-183, 185, 188, 196
Cann, Rebecca, 63
Capecchi, Mario, 241, 242, *242*, 248, 249
Carnegie, 11
CCR5, 109
CD4 T hücresi, 275
CD8 T hücreleri, 275
Celera, 84, 85
Chargaff, Erwin, 33
cilt, 149
cilt kanseri, 152, 158
cinsiyet kromozomu, 70, 282
Clinton, Bill, 82, 106
Collins, Francis, 83, *83*, 85

CREB, 222, 224
Crick, Francis, 33, 34, *34*

Çek Cumhuriyeti, 20
çekinik, 24, 26, 27, 28, 309, 312
çekirdeksiz portakal, 191
çevre, 14, 61, 144, 148, 153, 159, 163, 166, *177*, 211, 320, 326, 336
Çin, 84, 97
çizgili ve çizgisiz kaslar, 237

DAF-2, 301, 302, 303
dalak, 92, 234, 310, 311
dallanmış teosinte 1, 170
damarlar, 16, 92, 149, 150, 151, 233, 237, 283, 285, 292-297, 309, 310
Darwin, Charles, 13
Davenport, Charles, 14
DeLisi, Charles, 86
depresyon, 206-209, 336
deri, *177*
DeSilva, Ashanti, 273
Dinkanesh, 53
dişi üreme hücreleri, 23
dizilim belirleme, 87, 89, 97, 99, 101, 105
DNA, 2, 5, 16, 17, 30, 32, 33, 34, 35, 35, 36, 37, *37*, 38, 39, *39*, 40, *40*, 41, 42, 43, 43, 44, *44*, 45, 62, 63, 64, 65, *67*, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 79, 82, 84, 85, 86, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 98, 99, 100, 101, 102, *102*, 103, 104, 105, *105*, 106, 107, 108, *108*, 109, 110, 111, 112, 115, 119, 110, 111, 112, 115, 119, 120, 121, 122, 123, 131, 133, 134, 139, *139*, 140, 141, 142, 143, *143*, 144, 148, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 159, 162, 174, 175, 176, *176*, 179, 180, 191, 194, 196, 206, 211, 232, 234, 241, 243, 244, *245*, 250, 271, 273, 290, 291, 292, 293, 298, 301, 309, 312, 313, 318, 319, 324, 325, 326, *327*, 328, 329, 331, 332, 334, 335
DNA çipleri, 120, 121, 122, 123
DNA polimeraz enzimi, 38, 41, 99, 100, 101, 156
Doğu Anadolu, 290, 320
Doğu Anadolu Kırsal Kalkınma Projesi, 314
Dolinoy, Dana, 329, 330, 331, 332
Dolly, 176, 180-189, *184*, 195, 196, 223, 258, 259, 304
dominant (baskın), 24, 25, 169
dopamin, 204, 205, *205*, 206, 232, 255, 256, 257, 258
Down, J. Langdon, 128
Down Sendromu, 126, 128, 129, 130, 132
*Drosophila melanogaster*, 219
Duchenne kas distrofisi, 290
dudak-damak yarığı, 133, 134, *134*, 137, *137*, 138, 139, 140, 141, 144
Dünya Ticaret Örgütü, 95

Eco RI enzimi, 175
ekmek mayası, 3, 45, 90, 91, 297
ektoderm, 236, 237, 354
elit, 12, 13, 14
Elixir Pharmaceutical, 299
Ellis Adası, 15
embriyo, 129, 138, 142, 181
embriyonik kök hücreler, 235

endoderm, 236, 252, 253, 254
enerji, 59, 65, 67
Enerji Bakanlığı (ABD), 86
enzim, 38, 41, 65, 99, 100, 101, 104, 105, 115, 156, 175, 178, 179, 251, 267, 271, 273, 276, 277, 280, 281, 282, 283, 316, 317, 318, 319
epigenetik, 321, 326, 327, 328, *330*, 332, 333, 334, 335
ergenlikte beyin, 201
eritropoietin, 117, 118, 119
erken *Homo*, 57, 59
Erzurum, 114, 119, 289, 314
eşlenik kromozomlar, 67
eugenik, 7, 10, 11, 12, 13, *13*, 14, 15, 16, 78, 288
Evans, Martin, 241, 242
evrim, *76*, 225

fakir, 8, 12, 135, 192
Fallon, James, 257
fare, 31, 32, 45, 89, 91, 92, 93, 99, 140, 186, 188, 224, 237, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, *248*, 249, *249*, 258, 259, 260, 261, 272, 273, 278, 279, 292, 295, 296, 298, 302, 329, 330, 331, 332
fenotip, 23
Fırça Dağları, 8, 9, 10
fibroblast, 243
Filipinler, 134, 135, 137, 138, 144
Filistinliler, 74
Fisher, Simon, 62
fiziki harita, 98
fosil, 51, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 60, 313, 315
fotoğrafik hafıza, 222, 224, 225
FoxP2, 62
Franklin, Rosalind, *34*, 35, *35*
Fransa, 59, 84, 97

Gage, Fred, 260
Galton, Francis, 13
gastrula, 236
*GATTACA*, 8, 16, 17
"geçerliler", 8
"geçersizler", 7, 8
Gelsinger, Jesse, 280, 283
gen çipleri, 122, 123
gen haritası, 16, 41, 81-85, 89, 94, 97, 98, 106, 107, 111, 122, 132, 145, 240, 292, 335
gen nakavtı, 93, 240, 241, *242*
gen tedavi merkezi, 270, 281
gen tedavisi, 17, 96, 267-273, 277, 279-281, 283-288
genetik, 8, 12, 14, 16, 17, 18, 21-23, 28, 30, 32, 37, 38, 403 42, 44, 45, 62, 63, 65, 66, 67, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 83, 88, 89, 91, 98, 107, 108, 109, 112, 113, 114, 115, 118, 119, 120, 123, 128, 129, 130, 134, 139, 140, 144, 145, 152, 154, 159, 163, 166, 167, 168, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 178, 180, 181, 183, 185, 186, 188, 189, 190, 192, 193, 194, 196, 202, 207, 219, 235, 240, 249, 252, 258, 259, 260, 267, 277, 280, 281, 287, 288, 291, 294, 298, 299, 300, 304, 312, 313, 320, 323, 324, 328
genetik çeşitlilik, 192, 193
genetik mühendisliği, 3-5, 7-8, 17, 88-89, 116, 172-173, 178, 197, 277, 288
genom haritası, 290

genotip, 24, 27
geviş getiren hayvanlar, 313, 315, 316, 317, 318, 319
giraz, 38
goriller, 55, 60, 76
Gould, Elizabeth, 231
göbekli portakal, 190
göç, 12, 33, 57, 71, 72, 73, 74, 77
göçmen, 11, 12, 13, 14, 15
Graham, Robert, 15
Griffith, Frederick, 30
guanin, 30, 33, 37, 39, 40, *40*, 100, 156, 162, 331
Guarente, Leonard, 295, 296, 297, 298, 299
Güleç, Erksin (Prof. Dr.), 48
gülücük operasyonu, 133, 134, 138
Güneydoğu Anadolu, 313, 315

haberci RNA (mRNA), 41-43, *43*, 132, 254
Hadar (Etiyopya), 51, 53, 54
Hadza kabilesi (Tanzanya), 58
hafıza hapı, 213, 224, 225, 226
hafıza T hücreleri, 278
Har Gobind Khorana, 42, 43, 132, 277
Havva varsayımı, 63, 69, 70, 71
Hazreti Musa, 20
HDL, 293, 294
Hemoglobin, 119, 306, 308, 309, 310, 311, 326, 327
Hemoglobin S, 309-312
Henseleit, Kurt, 282
hepatik lipaz, 295
HIV, 94, 95, 109, 110, 275
Hiroşima ve Nagasaki, 86, 288
Hitler, Adolf, 11
*Homo erectus*, 56, 59
hormonlar, 177, 207, 248, 251, 336
hücre çekirdeği, 28, 41, *43*, *44*, 65
Huntington hastalığı, 16

IGF-I, 302
Iowa Üniversitesi, 97, 132, 270
Irak, 315
IRF-6, 141, 142, 143, *143*
ırk, 2, 10, 11, 13, 14, 19, 45, 64, 68, 70, 71, 72, 76, 77, 78, 128, 159, 172, 187, 193, 290, 315
Irwin, David, 318, 319

idrar kesesi, 148
ikizler, 142, 143, *143*, 176, 180, 183, 191, 196, 219, 322-326, *323*, 329, 332
in vitro fertilizasyon, 238
İngiltere, 33, 62, 82, 92, 233, 234
İnsan Genom Araştırma Merkezi, 90
insülin, 208, 210, 251, 252, 253, 259, 302
insülin hormonu, 88, 208, 252, 259, 302
interlokinler, 284
İran, 315

İrlanda, *74*, 191, 192, 193
İrlanda patates kıtlığı, 193
işçi hakları, 12
İshak, *74*
İsmail, *74*
İstanbul, *75*
İSTANBUL, 100-102
İtalya, 233, 311
İtalyan, 13, 69
iyi huylu tümör, 149, 158
iyi kolesterol, 293, 294
İzlanda, *74*

Japonya, 84, 92, 97, 188, 290
Jefferson, Thomas, 82
Johanson, Don, 52
Jurtle, Randy, 329

kabakulak, 136
kalın bağırsak, 148, 150, 157, 159, 163
kalıtsal adenomatoz polip, 157
kalıtsal hastalıklar, 16, 83
kalori, 295, 296, 297, 298, 302
kalp, 16, 233, 259, 292-297
kalp kası, 237, 250, 251
kan kanseri, 120-123, 163, 227-229
kanama hastalığı, 20
Kandel, Eric, 223, 223
kanser, 3, 16, *75*, 83, 99, 120, 147-163, 172, 188, 203, 227, 230, 250, 264
karaciğer, 150
kas distrofisi, 152
kemik iliği, 228, 229, 230, 234, 272, 273, 276, 277, 278
kemik iliği nakli, 228, 277, 303
kemoterapi, 228, 229, 264, 265, 266
Kenya, 56
Kenyon, Cynthia, 299, *299*, 300, 301, 302
kırmızı kan hücreleri, 41, 78, 92, 117-119, 228, 272, 306-311, *308*
kısa süreli hafıza, 110
kısırlaştırmak, 9-12, 14, 15
kızamık, 136
kimera, 246, 247, *248*
kistik fibroz, 78, 79, 99, 280
kişisel tıp, 79, 145
klonlama, 176, 181, 182, 185, 186, 187, 188, 189-196, 223, 260, 304
kolesteril ester transfer proteini, 295
Kolombiya, 73, *74*
kolon kanseri, 153, 157, 158
kordon kanı, 228, 229, 230, 303, 304
korpus kallosum, 217
kök hücreler, 195, 227, 229-236, *233*, *235*, 278, 303-335
kötü huylu tümör, 149, 150, 153, 157
K-ras, 162
Krebs, Hans, 282
krizantem, 189, 190

kromozom, 28, 29, *29*, 30, *44*, 65, 66, *67*, 89, 112, 126, 129, 170
Kuhn, Steven, 48
Kunkel, Louis, 290, 291, 292, 293, 295
Kuzey Amerika Yerlileri, 10
Küba, 296

Laetoli (Tanzanya), *54*
Lai, Cecillia, 62
Laitman, Jeffrey, 60
laktaz, 114, 115
laktoz, 114
laktoz intoleransı, 114, 115
Lander, Eric, 4, 122, 123
Laughlin, Harry H., 14
LDL, 293, 294
L-Dopa, 255
Lewis, Meriwether, 82
LIF, 243, 250
Linneaus, Carolus, *77*
lizozim enzimi, 318
Lovejoy, Owen, *52*
Lucy, 55-56

Mäntyranta, Eero Antero, 116-119
Magee, Bill ve Kathy, 134
makrofaj, 275
manik-depresif, 207
maya, 89, 90, 91
MDM, 182
melezleme, 24, 167, 168, 169
meme kanseri, 152, 158
Mendel, Gregor, 5, 14, 20-24, 26, 28, 33, 168, 309, 312
Mengele, Josef, 11
metastaz, 148, 149, 150, *151*, 153, 155, 158
metil, 330, 331, *331*
metilasyon, *330*, 331, *331*, 332, 334
meyve sineği, 45, 89, 90, 91, 219
mezoderm, 236, 237, 254
mısır, 166-178
mikrodizi, 120, *121*
mikroskop, 28
Mirsky, Alfred, 32
mitokondri, 64, 65, 67, 68, 70, 72, 73, 74, 194,
Mitokondrial Havva, 69
mitomisin C, 243
modern insan, 54, 55, 56, 59, 60, 61, 62, 63, 68, 69
Morkaraman koyunları, 313, *314*, 315, 316
MRI (Magnetic Resonans Imaging), 200, 201, 217
MSX–1, 140
MTP, 292, 293
Murray, Jeff, 6, 131, *131*
mutasyon, 68, 86, 93, 94, 96, 99, 109-111, 113-115, 117-119, 130, 131, 134, 139-143, *143*, 152-158, 162, 170-172, 191, 206, *245*, 247, 260, 267, 268, 272, 273, 276, 282, 291, 294, 298, 302, 306, 309, 312, 325-327, 332, 334

Nagel, Karl, 21, 22
*Nature*, 36, 54, 63, 75
Nazi kampları, 12
Neanderthal, 57, 59
negatif eugenik hareketi, 14
nematod, 3, 89, 292, 299, 300, 301, 302
Nirenberg, M. Warren., 42, 43, 277
N-MYC, 122
Nobel Ödülü, 32, 36, 82, 87, 90, 104, 132, 181, 223, 242, 253, 277, 299
Nottebohm, Fernando, 231
nöroblastom, 122, 163, 264, 265, 267, 268, 269, 271
nörotransmiter, 204
nötrofil, 275
Nüsslein-Volhart, Christiane, 253, 254

Ohio State Üniversitesi, 223, 270
onarım genleri, 155, 156, 158
onkogen, 154, 162
orak hücre anemisi, 78, 79, 307, 308, *308*, 309, 312, 326, 327
orangutanlar, 60, 76, 92
Ortadoğu, 57, 71, 76, 311
otistik, 213
OTK (ornitin transkarbamilaz), 281
OTK eksikliği, 281, 282

ölümsüzlüğün genleri, 289
ön alın korteksi, 201, 202

p53 geni, 158, 162
pankreas, 44, 232, 236, 248
*Paranthropus robustus*, 57
Parkinson hastalığı, 232, 254, 255, 256
Parton, Dolly, 182
patates, 190, 191, 192, 192, 193, 294
patent, 84, 94, 95, 96, 97
Pauling, Linus, 33, 36, 308
PCR, 2, 103, 104, 105
Peek, Kim, 214, *215*, 218
Pennsylvania Üniversitesi, 270, 281, 284, 286
Perl, Thomas, 291
pestisit, 177
*phytophthora infestans*, 192
pirinç, 144
plasmodium falciparum, 306
pluripotensi, 36
polenler, 22, 23, 27
polipsiz kalıtsal kolon kanseri, 157
Polonyalı, 13
popülasyon, 79, 144
Portekiz, 311
Potrykus, Ingo, 178
pozitif eugenik hareketi, 13-14
prefrontal korteks, 200

promotor, 94, 179, 331
prostat kanseri, 149, 152, 158
Prozac, 207, 208

radyasyon, 158
rapor, 11, 89, 90, 94
rejeneratif tıp, 196
rekombinasyon, 66, 67, 241
replikasyon, *39*, 268
ribozom, *43*, *43*
ribozomal RNA, 42
RNA, 32, *40*, 41, 42, 43, 119, 132
RNA polimeraz enzimi, 41
Roble, T. Russel, 15
Rockefeller, 31, 178, 231, 258
Rogers, Stanfield, 271
rumen, 316, 317
Rus, 13

*Saccharomyces cerevisiae*, 91
safra kesesi, 237
Sağlık Bakanlığı, 286
sağlık sigortası, 17, 96
Samandağ ilçesi, 48
Sancar, Aziz, V, 155
Sanger, Fred, 82
Sara ve Hacer, *74*
Savant Sendromu, 214, *215*, 218
Schutte, Brian, 141
SCID, 274, 275, 276, 277, 280
seçilim, 171, 312, 319
Selam, 52, 55, 56
selüloz, 317
sendikalar, 12
Senegal, 312
serotonin, 207, 208
Sforza, L. L. Cavalli, 69, 70, 71, 72
SIR–2, 298, 299, 303
sıtma, 306, 307, 308, 310, 311, 312
sigara, 144, 148, 159, 160, 161, 162, 294, 326, 332
Silva, Alcino, 224
sinaps, 204, 205, 207, 222
sinir, 60, 202, 204
sinir hücresi, 110, 120, 201, 204, 205, *205*, 222, 253, 261, 300
Sinsheimer, Robert, 85
sitozin, 30, 33, *37*, 40, *40*, 100, 102, 156, 162, 331
sivrisinekler, 307
Siyah Leylek, 10
siyahlar, 10, *77*, 306, 311
Smithies, Oliver, 242
SNP, *75*, 109, 111, 112, 113, 114, 141
sperm, 5, 14, 15, 16, 29, 38, 65, *67*, 70, 129, 130, 153, 154, 178, 183, 184, 235, 236, *237*, 238, 247, 253, 287, 288, 333, 334, 335
sperm bankası, 15

Stiner, Mary, 48
Stoneking, Mark, 63
*Streptococcus pneumoniae*, 30
Sutton, Walter, 28

Şanlıoğlu, Salih, 98, 270
şeker hastalığı, 44, 88, 112, 113, 195, 232, 251, 297, 329
şempanzeler, 53, 54, 55, 76
şizofreni, 10, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 206

T hücreleri, 273
taşıyıcı, *25*, *26*, 28, 175, 184, 185, 245, 282, 283, 285, 306, 308, 312
taşıyıcı RNA, 42, 43, *43*
tek nükleotid farklılığı, 107
tek yumurta ikizleri, 142, 196, 324
tetanos, 136
Tevrat, 20
Tga 1, 171
TGF beta 3, 140
TGFa, 257
*Thermus aquaticus*, 105
Thompson, James, 237
tıbbi klonlama, 195
timin, 30, 33, 37, 39, 40, *40*, 41, 100, 156, 162, 232, 327
tiroid bezi, 237
Todd, Alexander, 33
tohum, 21, 22, 23, 24, 85, 165
topoizomeraz, 38
Toroslar, 315
TRAIL, 268, 269, 270, 271
transgenik pirinç, 179
Tully, Tim, 218, 219, 220, 223, 224
Turkana çoçuğu, 56
Turkana gölü, 56
TÜBİTAK, 286
tübüller, 237
tümör, 148-150, *151*
tümör önleyici genler, 155
tüplerin bağlanması, 14

ultrason, 321, 322
Ulusal Sağlık Enstitüsü, 42, 79, 83, 86, 90, 131, 279
"uyumsuz", 9, 10
uzun süreli hafıza, 220, 221, 222, 225, 226

Üçağızlı Mağarası, 48, 50, 51, *51*, 71
üçlü kodon, 42, 43
üre döngüsü, 282
üstün ırk, 10, 13
üstün sınıf, 11

Van der Woude sendromu, 141, 142
vazektomi, 14
Venter, Craig, 82, 83, 84, 85

vinklozolin, 333
Virginia, 8, 9, 10
virüsler, 152, 188, 266, 267, 268, 270, 272, 274, 275, 276, 277
Vogelstein, Bert, 156, 157, 158
VPAC1, 242

Wakayama, Teruhiko, 258
Wallace, Douglas, 64
Watson, James, 33, 34, 35, 36, 37, 41, 86, 87, 90, 97, 121, 309
Western Devlet Hastanesi, 9, 10
Wilkins, Maurice, 33
Wilmut, Ian, 180
Wilson, Allan, 63
Wilson, Jim, 270

X kromozomu, *26*, 170, 282

Y kromozomu, 70, 71, 73, *74*, 75
Yagmur Adam, 213, 214, 215, *215*, 216
Yahudiler, 10, *74*
yardımcı T hücreleri, 274, 275
yetişkin kök hücreleri, 230, 231, 234, 235, 257, 303
yumurta, 23, 29, 38, 65, 67, 70, 129, 130, 153, 154, 183, 184, 185, 194, 196, 219, 235, 236, 237, *237*, 238, 247, 253, 254, 258, 259, 287, 288, 335
Yunanistan, 311

zengin, 10, 12, 13, 135
Zimbabwe, 312

1953 yılında DNA'nın keşfedilmesi insanlık tarihinde yepyeni bir sayfa açtı. Aradan geçen sürede genetik bilginin ve biyolojik sistemlerin nasıl çalıştığını öğrenmekle kalmadık, izleyici koltuğundan kalkıp canlıların yaşam kodunu değiştirerek yaşam süreçlerine yön verebilir hale geldik. Gen tedavisi ile, hastalığa sebep olan genlerin yerine sağlıklı kopyalarını aktarıp tedavi sağladık. İnsan kök hücrelerini elde ettikten sonra, bu hücrelerin vücudumuzu oluşturan hücrelere ve dokulara dönüşüm programlarını öğrenerek, insan ömrünü uzatma yönünde önemli çalışmalar yapmaya başladık. 2000'de insanın yaşam sırrını içeren genetik kodunu okumayı başararak, her alanda etkilerini göreceğimiz yepyeni bir çağın kapılarını aralamış olduk. Artık her yeni doğan bireyin, altı milyar harfle yazılmış bir "kullanım kılavuzuyla" birlikte dünyaya geldiğini biliyoruz.

"Güzel ve yalın Türkçesi, basitleştirilmiş anlatımı ile *Yaşamın Sırrı DNA* kalıtsal bilgilerin işleyişini merak eden herkesin mutlak surette okuması gereken bir kitap."

*Prof. Dr. Aziz Sancar*
*Kuzey Carolina Üniversitesi, Sarah Graham Kenan Profesörü*
*Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi Üyesi*
*Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) Üyesi*

"Bu kitap, yaşamın sırrı DNA hakkında çoğumuzun merak ettiği birçok soruya çok cici bir yöntemle yanıtlar veriyor. Bir lokmada yutuluyor ve ağızda çok leziz bir tat bırakıyor. Yediden yetmişe herkese hararetle tavsiye ederim...."

*Dr. Süleyman Gökoğlu*
*Türk-Amerikan Bilim insanları ve Akademisyenleri Derneği*
*Kurucu Başkanı ve NASA Uzman Araştırmacısı*

ISBN 978-975-403-538-4

Fiyatı: ₺11 (KDV dahil)

Basılı fiyatından farklı satılamaz