

Keyifli Okumalar Dileriz

Binlerce kategoride milyonlarca PDF e-kitap, ders kitapları, dergiler ve romanlara platformumuz üzerinden ücretsiz ulaşabilirsiniz.

RESMİ WEB SİTEMİZ

<https://rantey.org>

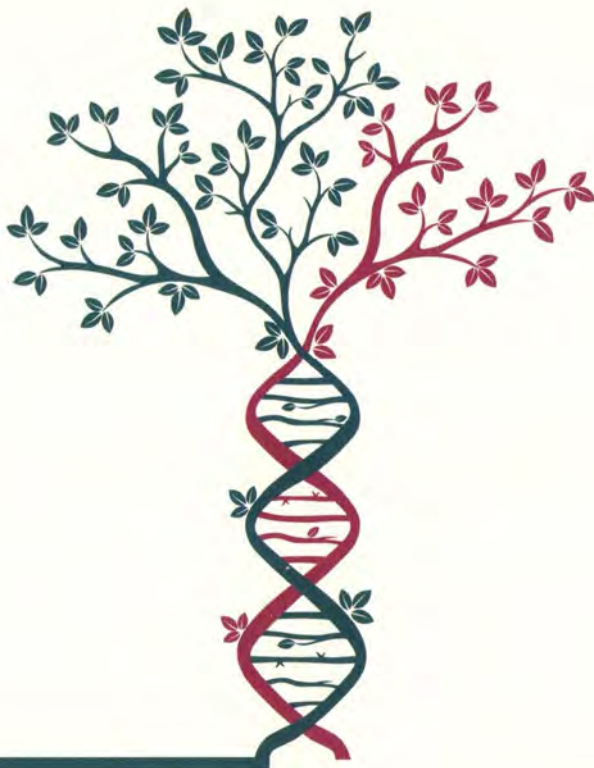
Yedek ve Duyuru Kanallarımız

Sitemize erişim engeli gelmesi veya adres değişikliği durumunda aşağıdaki kanallardan güncel giriş adresine erişebilirsiniz:

- Telegram: <https://t.me/birkitapbir>
- WhatsApp Kanalımız : <https://whatsapp.com/channel/0029VbDHv8uE50Us4lvMoc0Y>

BERNHARD KEGEL

Çeviren: Sema Özgün



EPIGENETİK

Deneyimler Kalıtımla Nasıl Aktarılır?



Doğuştan gelen özelliklerin “gen” denen aktif DNA dizilimleriyle kuşaktan kuşağa aktarıldığını biliyoruz. Fakat bilim insanları yakın zaman içerisinde, sonradan kazanılan özelliklerin de kuşaktan kuşağa aktarılabilirliğini keşfettiler. Gelgelelim, tuhaf bir şey vardı: Sonradan kazanılan bu özellikler DNA dizilimlerinde bir değişikliğe yol açmıyor ama yine de sonraki kuşaklara aktarılabilirdi. Çok geçmeden DNA dizilimleriyle bağlantılı ikincil enformasyon yapıları keşfedildi. Epigenetik sözcüğü işte bu yapıları ifade ediyor. Bu epigenetik “programlar”, genleri, hatta bir kromozomun tamamını “açıp kapatabiliyor”, çevre ile genom arasında ara halka görevi yapıyor.

Bernhard Kegel epigenetiğin sonuçlarını etraflıca ve ustaca betimliyor. Biyolojide etkileyici bir paradigma değişimine tanık olacaksınız.

“Bernhard Kegel hücre çekirdeğinin içinde olup bitenleri öyle iyi anlatıyor ki, biyoloji bilmeyenler bile konuyu anlayabiliyor.”

— Spiegel online



internet satış
saykitap.com

75 TL

ISBN 978-605-02-0876-4



SAY YAYINLARI

sayyayincilik.com

facebook.com/sayyayinlari

twitter.com/sayyayinlari

instagram.com/sayyayincilik

Ücretsiz PDF Kitap Arsivi - <https://rantey.org>

Bernhard Kegel

1953 yılında Berlin’de doğdu. Özgür Berlin Üniversitesi’nde (Freie Universität Berlin) kimya ve biyoloji okudu. Araştırmacı, ekoloji uzmanı ve öğretim görevlisi olarak çalıştı. Romanlar ve mesleki kitaplar kaleme aldı. Bazı kitapları ona ödüller kazandırdı. Berlin’de yaşıyor.

Sema Özgün

1968 yılı, Adana doğumludur. Ankara Üniversitesi, SBF Uluslararası İlişkiler Bölümü’nü ve Marmara Üniversitesi, Almanca Mütercim Tercümanlık Bölümü’nü bitirmiştir. Avrupa Birliği Bakanlığı’nın 2015 yılında düzenlediği çeviri yarışmasında Türkiye ikinciliği ödülüne layık görülmüştür. Uzun yıllar çeşitli konularda çeviriler yapmıştır. *Türkler Arasında* (2008), *Felsefi Akıl Oyunları* (2018), *Enneagramın Spiritüel Boyutu* (2018), *Bir Cöküşün Öyküsü* (2019), *Dinozorların Tükenmeyen Soy* (2020), *Casuslar Tugayı* (2021) adlı kitapları Türkçeye kazandırmıştır.

EPIGENETİK

Deneyimler Kalıtımla Nasıl Aktarılır?

BERNHARD KEGEL

Almancadan çeviren:

Sema Özgün



Say Yayınları
Popüler Bilim

Epigenetik: Deneyimler Kalıtımla Nasıl Aktarılır? / Bernhard Kegel
Özgün adı: *Epigenetik: Wie Erfahrungen vererbt werden*

© 2009 DuMont Buchverlag, Köln

Türkçe yayın hakları Kalem Ajans aracılığıyla © Say Yayınları
Bu eserin tüm hakları saklıdır. Tanıtım amacıyla, kaynak göstermek şartıyla
yapılan kısa alıntılar hariç yayınevinden yazılı izin alınmaksızın alıntı yapı-
lamaz, hiçbir şekilde kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.

ISBN 978-605-02-0876-4
Sertifika no: 10962

Almancadan çeviren: Sema Özgün
Yayın koordinatörü: Sinan Köseoğlu
Editör: Sinan Köseoğlu
Kapak tasarımı: Artemis İren

Baskı: Lord Matbaacılık ve Kâğıtçılık
Topkapı-İstanbul
Tel.: (0212) 674 93 54
Matbaa sertifika no: 45501

1. baskı: Say Yayınları, 2022

Say Yayınları
Ankara Cad. 22/12 • TR-34110 Sirkeci-İstanbul
Tel.: (0212) 512 21 58 • Faks: (0212) 512 50 80
www.sayyayincilik.com • e-posta: say@sayyayincilik.com
www.facebook.com/sayyayinlari • www.twitter.com/sayyayinlari

Genel dağıtım: Say Dağıtım Ltd. Şti.
Ankara Cad. 22/4 • TR-34110 Sirkeci-İstanbul
Tel.: (0212) 528 17 54 • Faks: (0212) 512 50 80
internet satış: www.saykitap.com • e-posta: dagitim@saykitap.com

İÇİNDEKİLER

1. Överkalixliler	9
2. Canavar	23
3. HUGO ve Büyük Sessizlik	43
4. Gen ve Genom: Zarif Ama Şifreli Bir Depo	59
5. DNA Metilasyonu: Küçük Neden, Büyük Etki	81
6. Kadın, Mozaik: X-inaktivasyonu	103
7. Sarılmışlar: Histonlar ve Nükleozomlar	119
8. Çekirdekte	155
9. Ara Özet	173
10. Fareler, İnsanlar ve Sıçrayan Genler	179
11. Kalıtsal mı değil mi? Avustralyalı-Amerikalı Fare Anlaşmazlığı	197
12. Dünyaya Açılan Pencere	213
13. Kontrol Dışı: Kanser	261
14. Güzel Kalçalar: RNA Dünyası	277
15. Yeni Yüzyıl İçin Bir Teori	295
16. Sonuç	325
 <i>Notlar</i>	 329
<i>Kaynakça</i>	353
<i>Sözlükçe</i>	375
<i>Dizin</i>	379
<i>Görsellere Dair</i>	383

**“Günümüzde genetik DNA’nın tek başına hikâyenin
sadece yarısı olduğu anlaşılmıştır.”**

— Linda Van Speybroeck, Ghent Üniversitesi, Belçika

**“Bu her şeyi değiştiriyor. Kalıtımla ilgili düşüncelerimi
kesinlikle değiştiriyor.”**

**— Robert Pruitt, Purdue Üniversitesi, West Lafayette,
Indiana, ABD**

**“İnsanların derin bir nefes alıp geri adım atma
vakitlerinin geldiğini düşünüyorum.”**

**— John Mattick, Queensland Üniversitesi, Brisbane,
Avustralya, ENCODE**

1

Överkalixliler

Kuzey Avrupa'nın epeyce yukarısında uzayıp giden Botni Körfezi'nin ucunda, İsveç'in Norrbotten eyaleti yer alır. Başlangıç hikâyemiz herhalde dünyanın herhangi bir yerinde geçiyor olabilirdi, ancak burada, Laponya ile Finlandiya arasında, Kuzey Kutup Dairesi'nin sadece birkaç kilometre güneyinde, ormanların, sulak alanların ve göllerin ortasında, şans eseri ortaya çıkmıştır.

Norrbotten kilometrekare başına sadece yedi kişi düşen, Orta Avrupa standartlarına göre neredeyse ıssız bir bölgedir. Küçük Överkalix topluluğunda insan sayısı çok daha azdır. Ormancılık ve artan turizm insanlara iş olanakları sunuyor olsa da, günümüzdeki refah şartları, güzel, rengârenk boyalı ahşap evler ve kiliseler, hatta Kalix ve Ängesån'ın kesişme noktasında resmedilmeye değer bir konumda duran, görkemli otel Grand Arctic bile, Överkalix'te hayatın çok uzun zamandır zor ve mahrumiyetle dolu olduğu gerçeğini gizleyemiyor. Yıllık ortalama sıcaklık 1,3°C'dir, Ekim sonundan Nisan ayına kadar don hüküm sürer, Ocak ve Şubat aylarında termometre ortalama -1,5°C'ye ulaşır, birkaç saatlik gün ışığından bahsetmeye bile gerek yok. 19. yüzyıl boyunca Överkalixliler, gözlerden çok uzak, dünyanın geri kalanından yalıtılmış ve çoğunlukla kötü hasatla mücadele

eden yoksul bir topluluktur. Överkalix'ten anlatılacak hikâye yemekle, daha doğrusu çok fazla veya çok az yemekle ilgilidir. Ne yediğimiz bizi ilgilendiren özel bir konudur ve sadece bize fayda sağlar. En azından biz öyle düşünüyoruz. Yeterince ve sağlıklı beslenenler veya beslenebilenler bunun yararını görür. Açlık çekenler ya da çok fazla yemek yiyenler, çok fazla yağ veya şeker tüketenler, içki ve sigara içenler, sağlıkla ilgili sonuçlarına bizzat kendileri katlanmak zorunda kalır. Bunun tek istisnası hamile ve bebeğini emziren kadınlardır. Sadece kendilerinden değil, aynı zamanda çocuklarından da sorumludurlar.

Ancak aynı şey kadın ya da erkek tüm insanlar için geçerliyse? Yiyip içtiklerimizin (gıdalarımızın) niteliği ve niceliğinin sadece bizi etkilediği inancı sağlam temellere dayanmıyorsa? Ya yiyip içtiklerimiz yalnızca bizi ve çocuklarımızı değil, torunlarımızı da etkiliyorsa? O zaman patates kızartmasını mayoneze bandırırken neler hissederdik?

Normalde, bundan 100 ya da 150 yıl önce Avrupa'nın en kuzeyinde dünyaya gelen insanların tarihe geçme şansı çok azdı. Ancak 1905 yılında bu bir şekilde başarıldı, zira o yıl Överkalix beldesinde doğan 199 kişiden yarısı, ölümlerinden sonra halk sağlığı uzmanları Lars Olov Bygren ve Gunnar Kaati'nin hazırladığı, şaşırtıcı şeyleri gözler önüne seren ve sadece Norrbotten'de değil, başka yerlerde de dikkat çeken rastgele bir örnekleme dâhil edildi.¹ Bu insanlardan üçü yirmili yaşlarının başında dünyaya veda ederken, ikisi 20. yüzyılın sonuna kadar yaşamıştı. Örneklemin geri kalanı, Överkalix'in 94 oğlu ve kızı, hayatlarının tamamını burada geçirmiş, burada ölmüştü ve Umeå Üniversitesi'nde arşivlenen demografik veri tabanında ölüm nedenleriyle birlikte ölüm kayıtları da mevcuttu.

Lars Olov Bygren ve Gunnar Kaati başlangıçta, çocukların ve ergenlerin beslenmeleri ile ileriki yaşlarında kardiyovasküler hastalıklardan ölmeleri riski arasındaki bağlantıyla ilgileniyorlardı. Böyle bir araştırmanın yaşayan insanlarla yapılması, özellikle de gelecek ve ondan sonraki nesil göz önüne alındığında neredeyse imkânsız olurdu. Onlarca yıl sürerdi ve üstelik etik açıdan da son derece şaibeli olurdu. İnsanlar acıktıklarında, acı çekmelerini hiçbir şey yapmadan izlemek ve ne zaman, hangi hastalıklardan öleceklerini görmeyi beklemek yerine onlara yemek verilmesi gerekirdi.

Oysa 200 yıldır tutulan belediye kayıtları, tarihsel verileri kullanarak bu bağlantıyı araştırmayı mümkün kılmıştır. Bununla birlikte, İsveç'te 1799'dan beri kralın emriyle başarılı hasat ve gıda fiyatları konusunda doğru kayıtlar tutulmuş olmasının da Bygren ve Kaati'ye yardımı dokundu. 19. yüzyılda bölgede ne demiryolu ne de karayolu bulunduğundan ve kışın hem buz tutmuş Baltık Denizi hem de deniz yolları kapandığından, Överkalix'te yaşayan insanlar neredeyse sadece bulundukları yerdeki verimsiz topraklarda ve basit yöntemlerle üretilen gıda maddeleriyle yaşamlarını sürdürmek zorunda kalmışlardı. O halde yıllık tarımsal ürün toplamı orada yaşayan halkın bulabildiği yiyecekler hakkında oldukça iyi bir ölçüydü.

Soru şuydu: Anne, baba, büyükanne ve büyükbabanın genç yaşta yaşadıkları ve çektikleri acılar, çocuklarının ve torunlarının yaşam beklentisi ve ölüm nedeni üzerinde etkili miydi? Bygren ve Kaati, Umeå Üniversitesi'nin demografik veri tabanı oluşturulmasında çalışan Sören Edvinsson'un yardımıyla, 1905 doğumlu kuşağın neredeyse tüm ebeveynlerinin, büyükanne ve büyükbabalarının doğum ve ölüm tarihlerini bulup ortaya çıkarmayı başardılar. Bu durumda herhalde ömürleri sadece mevcut yiyecek miktarıyla bağlantılı olmalıydı.

Hasat istatistiklerine şöyle bir bakmak atalarının nelere katlanmak zorunda kaldıkları hakkında tahmin yürütmeyi mümkün kılar. Elbette iyi, hatta çok iyi geçen yıllar vardı; örneğin 1822, 1825 ve 1826 yılları gibi, ayrıca 1828, 1841 ve 1844 yılları gibi. Fakat bunu 1821, 1829 ve 1851 gibi, büyük kıtlık yılları izlemişti. Bir yıl yeteri kadar tohum yoktu. Bir başka yıl, İsveç-Rusya Savaşı sırasında iki ordu ülkenin içlerinde ilerlerken yenilebilir her şeye el koymuştu. 1830'lar özellikle zor olmuş olmalı, çünkü 1831'den 1837'ye kadar Överkalix'te neredeyse hiç hasat yapılamadı. Kıtlık ve ihtiyaç büyüktü.

Araştırmacılar hem ebeveynlerin hem de büyükanne ve büyükbabaların çocukluğunu birkaç döneme ayırdılar (erkekler için 0-2, 3-8, 9-12, 13-16 yaş, kızlar için 0-2, 3-7, 8-10, 11-15 yaş) ve bu dönemlerde en azından bir yılın özellikle iyi ya da kötü hasada denk gelip gelmediğini incelediler. Daha sonra sonuçları, çocuklarının ya da torunlarının ulaştığı yaşla ilişkilendirdiler.

Neredeyse hiçbir durumda hesaplama yoluyla hiçbir önemli bağlantıya ulaşamamıştı. Ebeveynlerin çocukluklarında çok ya da az yemelerinin, 1905 yılında doğan çocuklarının yaşam beklentisi üzerinde bir etkisi olup olmadığına dair hiçbir kanıt bulunamadı.² Anneanne ve büyükbabanın çocukluk dönemindeki yiyecek tedarikinin de torunları açısından fark edilebilir sonuçları olmamıştı. Aynı şekilde babaannenin de etkisi yoktu. Elbette olmadığı söylenmeye çalışılıyordu. Soru daha en başından beri yanlış değil miydi?

Değildi. Çünkü bilim insanları, baba tarafından olan dedelerin çocukluk deneyimlerini son değişkene göre hesaplarına dâhil ettiklerinde birdenbire tüm ışıklar kırmızıya döndü. Burada ve yalnız burada ortaya çıkan bağlantı, sadece istatistiksel olarak çok önemli olmakla kalmadı, aynı zamanda

sezgisel olarak beklenenin tam tersiydi ve üstelik şaşırtıcı bir boyuta sahipti. Büyükbabanın açlığı değil, tam tersine tokluğu, muhtemelen sevinçle ve hiçbir pişmanlık duymadan, aşırı miktarda yiyecek tüketmesi torunlarının hayatının değerli yıllarını kısaltıyordu. Buna karşın, büyükbabaları sıkıntı çekip yokluk içinde yaşadığında, yaşam beklentileri de aşağı yukarı aynı miktarda artıyordu. Torunların nesli için aradaki fark sırf birkaç hafta ya da birkaç ay değildi. Aşırı uçlar arasında 32 yıl bulunuyordu, bu da insan ömrünün yarısından az değildi.

Şu durumda çocukluk dönemleri devreye girdi. Çünkü İsveçli araştırmacıların keşfettiği şaşırtıcı korelasyon, büyükbabaların tüm çocukluk çağı için geçerli değildi, bilakis sadece 9 ila 12 yaşları arasında yaşanan puberte öncesi dönem için geçerliydi. “Yavaş büyüme evresi” de denen bu dönem, ergenlik çağındaki çocukların yaşamında bir tür durgunluk evresidir ve çocuklar bu dönemi hızla boy atmalarından hemen önce yaşarlar. İşte tam da bu dönemde yiyecek kıtlığı veya fazlalığı bu korelasyonda çok etkili oluyordu. Bundan önce ve sonrasında, genç büyükbabaların açlığı veya oburluğunun gelecek nesillerin yaşam beklentisi üzerinde hiçbir etkisi olmuyordu. Aynı şey büyükbabanın yavaş büyüme dönemindeki hasatların sadece ortalama miktarlarda olduğu zamanlar için de geçerliydi. Görünüşe bakılırsa çok fazla yiyecek ya da çok az yiyecek gibi aşırı durumlar fark yaratıyordu. Keşke insan dedesini seçebilseydi...

1990’ların sonunda elde edilen sonuçlar³ istatistiksel olarak doğrulandı, ancak bu çalışmada pek çok şey tatmin edici olmaktan uzaktı, her şeyden önce yazarların kendilerinin de kabul ettiği gibi maalesef deneklerin sayısı yetersizdi.

Deneklerin kendi yaşam tarzları tamamen göz ardı edilmişti. Üstelik test edilen ölüm oranı, etki eden sayısız faktör tarafından belirlenen çok belirsiz bir parametredir. Bununla birlikte rastgele alınan örneklemin boyutu daha ayrıntılı açıklamalara izin vermez. 1905 yılı doğumlu Överkalixli 94 kadın ve erkek son derece yetersizdi.

Ancak, İsveçli araştırmacılar ilk çalışmalarından sadece bir yıl sonra ikinci bir çalışma yayımladılar.⁴ Somut ölüm nedenleriyle alakalı başlık bile Bygren, Kaati ve Edvinsson'un hedeflerine yaklaştıklarını açıkça ortaya koyuyordu. Veri tabanı kesinlikle gelişmişti.

Bu kez, doğum tarihleri arasında 15 yıl olacak şekilde üç Överkalixli grup hesaplamaya dâhil edildi. 1905 doğumlu olanlara kabaca aynı derecede güçlü olan 1890 ve 1920 doğumlular eklendi. Rastgele seçilen örneklerden yaşayanlar, ölüm nedenleri bilinmeyenler, memleketini bilinmeyen bir amaçla terk etmiş olanlar ya da ebeveynlerinin, büyükanne ve büyükbabalarının doğum ve ölüm tarihleri tespit edilemeyenler çıkarıldıktan sonra geriye 239 denek kaldı. Her deneğin beraberinde altı atası (deneklerin ebeveynleri, anne ve baba tarafından büyükanne ve büyükbabaları) olduğundan, 1434 atanın verileri de hesaba katıldı.

Baba tarafından büyükbabaların şaşırtıcı derecede önemli olduğu bu defa da doğrulanmıştı; gerçi sadece 1890 doğumlular için doğrulanmıştı, 30 yıl sonra 1920'de doğanlar için değil. Tahminen, 19. yüzyılın sonlarına doğru kötü hasatların artık daha önceki zamanlarda olduğu kadar yıkıcı sonuçlar doğurmaması bu geç doğum tarihi üzerinde etkili olmuştur. Zamanla toplulukların kriz yönetimi daha etkin hale geldi, öte yandan altyapı da yavaş yavaş iyileşti.

Deneklerden 123 kişi için belediye kayıtları en azından ölüm nedenlerinden biri olarak kardiyovasküler sistem has-

talıkları olduğunu bildiriyor. 19 kişide diyabetin rolü vardı. Ebeveynlerinin, büyükanne ve büyükbabalarının beslenmeleriyle bu ölüm nedenleri arasında bir bağlantı var mıydı?

Ataların sadece belli dönemleri, özellikle hassas yavaş büyüme dönemleri incelenmişti. En önemli sonuçları yine büyükbabalar göstermişti. Çocukluklarındaki iyi hasatlar onlara oburca bol bol yemek yeme fırsatı sunduysa, torunlarının diyabetten ölme olasılığı dört kat daha fazla oluyordu. Kardiyovasküler hastalıklardaysa, beslenmeyle ilgili çocuklarına yaşamları boyu taşıyacakları çeyizi veren babalar olmuştur. Eğer kendileri kötü günler geçirmişlerse, çocukları bu hayati tehlike oluşturan hastalıklardan görece güvendediydi.

İsveçli araştırmacılar kendi veri kayıtlarını bir başka açıdan da sorguladılar. Överkalix'te aileler şaşılacak kadar çok çocukluydular, aile başına ortalama yedi çocuk düşüyordu. Ailelerden dörtte birinde ondan fazla kişi yaşıyordu. Dahası torun sayısının, büyükbabaların çocukluğuyla ilgisi var mıydı? Yine önemli bir sonuç ortaya çıkmıştı. Baba tarafından olan büyükbaba bol bol yemiştir, oğullarının çocuk sayısı bariz şekilde azalmıştı (-0,66), açlık çekenlerin torun sayısı artmıştı.

Burada ne oluyordu? Baba tarafından olan büyükbabanın bu denli önemli olması nasıl açıklanabilirdi? Anne tarafındaki muadili istediği kadar yiyebilir ya da açlık çekebilirdi, torunlar için önemi yoktu. Nasıl oluyor da bir büyükbabanın yaşam deneyimleri herhangi bir şekilde, daha sonra çocuklarının soyuna geçip ilk önce torunlarını etkilemek için bir yerlerde saklanabiliyorken diğer büyükbabada buna benzer bir şey gözlemlenmiyordu? Burada ne olduysa, bir dereceye kadar baba soyuyla ilgiliymiş gibi görünüyordu. Aktarma spermiler üzerinden yapılıyor olmalıydı.

Kaati, Bygren ve Edvinsson tarafından yapılan ikinci çalışma, görünüşe bakılırsa bilim editörleri tarafından okunan saygın bir dergi olan *European Journal of Human Genetics*'te yayımlandı. *Der Spiegel*, Gunnar Kaati ile kısa bir röportaj yaptı, aynı zamanda *Zeit* da konuya yer verdi. Fakat vurgusu inanılmazdı, adeta alaycı bir tonda yazılmıştı. *Die Zeit* "Tosun Dede!" başlığını atmıştı ve "İsveçli Gunnar Kaati haklı çıkarsa, atalarımızla ilişkilerimizin ne şekilde değişeceğini hayal etmek olanaksız. Küçüklüğünde mideye indirdiği hamburgerlerden dolayı büyükbabamıza kızardık. İhtiyar eğer hâlâ yaşıyor olsaydı, gerçek bir kuşak çatışması çıkabilirdi,"⁵ diyerek dalga geçiyordu. *Der Spiegel* ise, "Kulağa hepsi de çok tehlikeli geliyor,"⁶ yorumunu yapıyordu. Her şey istatistiklerle ilgiliydi. Üstelik istatistiklere, ancak kendin uydurmuşsan inanacağın da gayet iyi bilinir.

College London Üniversitesi'nden Marcus Pembrey bunu biliyordu. Genetikçi uzun zamandır genetiğin adeta dalga geçtiği, bütün kuşakları kapsayan bu tür etkilerle ilgileniyordu. Buna benzer araştırmaları esasen kuşkuyla hatta olumsuz karşılayan bilimsel dergileri kastederek "Sonuçlara kesinlikle inanamazsınız" diyordu.⁷ Olmaması gereken şey olamaz mı?

Jean-Baptiste Lamarck ismi dillerden düşmüyordu. Ayrıca daha önce sayısız kez olduğu gibi Fransız zooloğun hayatının en kapsamlı çalışması yine kötü şöhretli zürafa örneğine indirgenmişti. Aslında Lamarck'ın üç ciltlik *Philosophie Zoologique* (1809) (Zoooloji Felsefesi) adlı eserinde zürafa örneği sadece tek bir paragrafta veriliyordu, ama yine de bu birkaç satır ve yazarının adı bile, yanlış hatta saçma düşüncelere sıkışıp kalmış bilim için bir sembol haline gelecekti. *Der Spiegel* ve *Die Zeit* haberi neredeyse aynı şekilde vermişti: Lamarck'a göre, Afrika savanlarında yaşayan zürafaların

uzun boyunlu olmalarına, 50 yıl sonra Darwin'in göklere çıkardığı doğal seçim değil, tersine insanda neredeyse acıma hissi uyandıracak biçimde, hayatları boyunca ağaçların tepesindeki baştan çıkarıcı el değmemiş yapraklara uzanma çabaları yol açmıştı. Böylece her zürafa neslinin boynu birazcık uzamıştı.

Darwin'in öğretileriyle büyüyen bizlerin kulağına günümüzde bu teori ne de olsa gülünç, çoktan düzeltilmiş bir yanlışlık gibi gelebilir. Lamarck'tan 200 yıl sonra, yaşamı boyunca kazandığı özelliklerin soyaçekim olabileceğine hâlâ inanan ve bu doğrultuda büyük İngiliz tahtını sarsmaya cesaret eden herkes, bilim kurumunun gittikçe artan öfkesini hissedecektir. Genel kabul gören doktrine göre, torununun genç yaşta diyabetten ölmesinden, büyükbabanın vücudunun Överkalix'teki güzel çocukluk döneminde bağladığı yağ tabakası sorumlu tutulamazdı. Bir birey, ister insan ister hayvan olsun, hayatı boyunca pek çok dikkate değer beceri ve yetenek kazanabilir, iyi ve feci derecede kötü zamanlar geçirebilir, sperm ve yumurta hücrelerindeki genlere ve dolaşısıyla gelecek nesillere giden yol, her hâlükârda bu etkilere kapalı kalır. İşte o kadar.

Gunnar Kaati, Spiegel ile yaptığı röportajda "Lamarck katiyen aklımıza gelmedi," diye yemin ediyordu.⁸ "Aslına bakarsanız, sanırım keşfedilmemiş birçok faktörün hâlâ kalıtımda rol oynadığını varsaymalıyız. Örneğin, şu anda aşırı kilolu bir çocuk neslinin yetişmesinin gelecek nesiller için ne anlama geldiğini merak ediyorum."

Marcus Pembrey söze girerek *European Journal of Human Genetics* dergisinin tarafını tuttu. Nihayet İsveçli araştırmacıların ortaya koyduğu sonuçları ciddiye alma zamanının

geldiğini söyledi. Överkalix'ten elde edilen veriler bilim için bir şanstı. İsveçliler ortaya istatistiksel bir aldatmacayı değil, bilakis gerçek bir olguyu, beslenme kaynaklı, spermle iletilen, kuşaktan kuşağa aktarılan bir etkiyi ortaya koymuşlardı. Pembrey, daha sekiz yaşında, testislerde ilk ana spermatozitlerin ortaya çıktığını, öncül sperm hücrelerinin sayısının, ergenliğe giden sonraki yıllarda hızla arttığını belirtti. İsveç araştırmalarında özellikle üzerinde durulan yavaş büyüme dönemi, bu nedenle sperm oluşumunun hassas bir erken evresiyle, dolayısıyla "tam da gıdaya duyarlı bir mekanizmanın çalışabileceği türden dinamik bir durumla çakışmaktadır. ... Bağımsız bir araştırmanın bu sonucu onaylaması lazım, ancak bu gözlemler gelecekteki sorulara yepyeni yönler verecektir."⁹

Överkalix'ten yeni haberler alınmadan dört yıl geçti, ardından Bygren, Kaati ve Edvinsson, bu kez Marcus Pembrey ve Büyük Britanya'dan bir yazar ekibiyle iş birliği yaparak geri bildirimde bulundular.¹⁰ İngilizler, *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC) çalışmalarının devasa veri kayıtlarını sundular. Bu çalışma 1991 ve 1992 yıllarında Bristol yakınlarında doğan 14.000'den fazla çocuk, anneleri ve babaların büyük bir kısmı üzerinde yapılan, günümüze dek devam eden uzun süreli bir araştırmayı içeriyordu.¹¹

İsveç'te ortaya çıkarılan bağlantılar gibi, yaşayan insanlarda da nesiller boyunca aktarılan benzer bağlantıları keşfetmek mümkün müydü? Ebeveynlerin yavaş büyüme dönemlerinde etkili olan ve çocukları üzerinde de etkilere neden olan faktörler saptanabilir miydi?

Günümüzde İngiltere gibi bir endüstri ülkesinde, gıda temininde artık yıllık dalgalanmalar yaşanmadığından, Pembrey ve İsveçli meslektaşları başka etkiler aramak zorunda kaldılar. Çözüm, İngiliz ALSPAC bebeklerinin babalarının

önüne konan yaklaşık 10.000 tane ankette bulunuyordu. Bu arada deneklere hiç sigara içip içmedikleri soruldu. Babaların yarısından fazlası olumlu cevap verirken, neredeyse hepsi ne zaman düzenli sigara içmeye başladıklarını da hatırlayabiliyordu. En sık belirtilen yaş 16 olmasına rağmen, 166 baba 11 veya daha erken yaşlarda düzenli sigara içmeye başladıklarını bildirmişti. Sigara içmeye henüz yavaş büyüme döneminde başlamışlardı.

Araştırmacılar babaların sigara içme davranışını, düzenli aralıklarla muayene edilen çocukların vücut kitle indeksiyle¹² ilişkilendirdiklerinde, tam olarak aradıkları şeyi elde ettiler. Çünkü sadece, dokuz yaşında daha çocukken sigara içen babaların çocukları bariz şekilde aşırı kiloluydu. Bu etki kızlarda tespit edilemedi, bir de babaları daha geç ve yavaş büyüme döneminin sonunda sigaraya başlayan erkek çocuklarda hiçbir anormallik görülüyordu. Bu sonuçlar, Umeålı araştırmacılar için hoş bir motivasyon kaynağı oldu. Yine ilk olarak sonraki nesillerden birinde ortaya çıkan ve babaların yavaş büyüme dönemiyle ilgisi olan, cinsiyete bağlı bir etkiye rastlanmıştı; bu defa aslında halen yaşamlarını sürdürmekte olan insanların oluşturduğu bir nüfus grubunda ve tarihsel verilerin yardımı olmadan, sadece dolaylı olarak çocuklukta etkili olan hususlar hakkında bilgi edinilmişti. Yavaş yavaş kanıtlar toplanıyordu, zira Överkalix'ten son derece ilginç haberler geliyordu.

İstatistiksel değerlendirme yöntemleri önemli ölçüde iyileştirilmişti ve artık dikkatler her şeyden önce cinsiyete özgü etkilere yönelmişti. İngiliz babaların erken yaşta sigara içmesi sadece erkek çocukları etkiliyorsa, o halde Överkalixli açlıktan ölen ya da doyasıya yemek yiyen büyükbabaların, torunları üzerindeki etkisi nasıl olacaktı?

İsveçli araştırmacılar şimdiye kadar doğum yılının baz alındığı üç grupta kadın erkek ayrımı yapmamıştı. Fakat tam da bu cinsiyete dayalı ayrımla sonuçlar şaşırtıcı, şimdiye kadar gizli kalmış bir boyuta ulaşmıştı. Çünkü artık torunlarının ortalama yaşam süreleri üzerinde sadece baba tarafından olan büyükbabaların yiyecek ihtiyacının karşılanması değil, eşlerinin yani babaannelerin yiyecek tedarikinin de çok büyük bir etkisinin olduğu ortaya çıktı. Bu etki her iki durumda da aynı doğrultuydu, büyükanne ve büyükbabaların çocukluklarında aşırı gıda tüketmiş olmaları torunları açısından sakıncalıydı ve bunun tersi için de aynı şey söz konusuydu. Bu etki gerçekte şaşılacak kadar sıkı biçimde özellikle kendi cinsiyetiyle sınırlı kalmıştı. İster iyi ister kötü olsun, büyükbabaların besin tedarik durumunun sadece erkek torunları açısından sonuçları vardı, kız kardeşleri açısındansa, sadece babaannelerin yaşadıkları şeyler ve çektikleri sıkıntılar önemliydi. Anne tarafının herhangi bir önemi yoktu. İsveç'ten gelen yeni sonuçlar, 1890 ve 1905 yılı doğumlu iki bağımsız örneğe uygun olarak elde edilince fazladan bir önem ve anlam kazandı.

Yavaş büyüme döneminin önemi önceden vurgulandığından, İsveçlilerin sonraki bütün çalışmaları ebeveynlerin, büyükanne ve büyükbabaların çocukluk dönemine yoğunlaşmıştır. Günümüzde araştırmacılar, büyükanne ve büyükbabaların yaşamlarının anne karnından 20 yaşına kadar olan kısmında yiyecek tedariklerini gösteren çok daha doğru bir analiz yapmışlardır. Bygren ve Kaati, çalışmalarının başında bugün yaşayan çocuklardan elde edilen literatür verilerine dayanarak, yavaş büyüme döneminin süresini belirlemiş ve son 100 yılda ergenlik çağının süresiyle ilgili meydana gelen değişimi hesaba katmak için dönemi yaklaşık bir yıl kadar öne çekmişlerdi. Bununla hedefi nasıl da tam on ikiden

vurdukları şimdi anlaşılıyordu. Bu dönemin başlangıcını ve bitişini sadece bir veya iki yıl kadar farklı belirlemiş olsalardı, muhtemelen verilerde gizlenmiş bilgileri tanınmayacak kadar sulandırmış olabilirlerdi. Tam da büyükanne ve büyükbabaların araştırmacılarca belirlenen yavaş büyüme dönemlerinin sınırları dâhilinde, en büyük etki sizin de anlayacağınız üzere torunlarda görülmüştür.

Büyükannelerin hayatlarının sadece ilk üç yılının, büyük büyükanne rahminde fetüs oldukları dönemden, annele-
rinin kollarında henüz meme emdikleri dönemden ve püre yiyen minik bir kucak çocuğu olarak geçirdikleri dönemden çok daha etkili olduğu anlaşılmıştı. Hayati önem taşıyan bu yıllarda hasadın neredeyse sıfır olmasının, kız torunlar –sadece kızlar– için özellikle çok yıkıcı ve kaderlerini belirleyici olduğu ortaya çıkmıştı. Bu dönemdeyken büyükanne iyi beslenme koşulları içinde bulunmasının kız torunları üzerinde de çok olumlu etkileri olmuştu. Yavaş büyüme döneminde bu bağlantının neden tersine döndüğü şimdilik bir bilmece olarak kalmıştır.

İsveçli araştırmacılar eksiklik ve hatalarını giderdikleri son Överkalix çalışmasını 2007 yılında yayımladılar.¹³ Öte yandan araştırmaya konu olan 1890 ve 1905 yılı doğumlu kişilerin ayrı ayrı sosyal yaşam koşulları dikkate alındığında bile, hiçbir şey sonuçları değiştirmemişti. Deneklerin ebeveynlerini erken kaybetmiş olup olmadıklarının, ilk ya da son çocuk olup olmadıklarının, kaç kardeşleri olduğunun, babanın toprak sahibi ya da okuryazar olup olmadığının bir önemi yoktu; baba tarafının ebeveynlerinin, yani babaanne ve dedenin beslenme durumuyla torunların ölüm riski arasındaki bağlantının kalıcı olduğu görüldü. Büyükanne ve büyükbabaların yavaş büyüme dönemindeyken iyi beslenebilmeleri neden torunları açısından olumsuz sonuçlara

yol açıyordu? Sigara içme ve beslenme dışında, başka hangi etmenler gelecek kuşakları etkiler? Acaba sadece ne kadar yediğimizin değil aynı zamanda ne yediğimizin de önemi var mıdır? Açlık ve tokluk eğer bu tür bir etki yaratabiliyorsa, ya başka türlü etkileyici ve travmatik deneyimler; ağır hastalıklar, savaş, zorla yerinden yurdundan edilme ya da suistimaller ne olacak?

Lars Olov Bygren, Gunnar Kaati ve Marcus Pembrey'in, insanlarda "ataların yaşadığı çevre hakkındaki bilgileri erkek soyu üzerinden aktaran genel bir mekanizma" olduğu hipotezini hem İngiliz ALSPAC hem de Överkalix sonuçlarının desteklediğinden neredeyse hiç şüpheleri yoktu.¹⁴ Çevresel etkilerle genetik yatkınlık arasında süregelen eski ve amansız tartışma yeni bir safhaya girebilir. Babaların günahları (ve üzüntüleri) daha düne kadar imkânsız olduğu düşünülen bir şekilde bize rahat vermiyor gibi görünüyor.

Araştırmacılara göre, işin içinde cinsiyet kromozomlarının olması en akla yakın açıklamadır. Büyükbabadan aktarım babadan oğula Y kromozomu aracılığıyla gerçekleşebilirdi. Öte yandan babanın büyükanneden (yani kendi annesinden) aldığı X kromozomu ise oğullarına değil sadece kızlarına aktarılabilir; oğullarsa bunun yerine, tam da gözlemlenen bağlantıya uygun olarak, babadan Y kromozomu ve anneden bir X kromozomu alırlar.

Peki ama bilgi nasıl ve hangi şekilde kromozoma ulaşıyor? Yalnızca, Överkalixli insanlar hakkında İsveçlilerin yaptığı araştırmalar sayesinde olmasa da, gerçekten kazanılmış özelliklerin kalıtımla aktarılmasıyla ilgili Lamarkçı düşüncenin yeniden doğuşuna mı tanık oluyoruz?

Canavar

Gayet iyi bilinir ki, Billy Wilder'ın söz ettiği basit temel kurala uymak senaryo yazarlarının işine yarar: Bir depremle başla –gerekirse, bizim durumumuzda olduğu gibi, dikkat çekici bir ifşaatla– sonra da yavaş yavaş depremin şiddetini artır. Bu nedenle ikinci hikâyemizde size gerçek bir canavardan söz edeceğiz. Gerçi bu zararsız, daha doğrusu küçük bir bitki. Överkalix'teki olayların arkasında nelerin olabileceğini anlamamıza yardım edecek. Deyim yerindeyse, bu canavar bitkinin keşfi 250 yıldan uzun bir süre önce, gerçekten daha küçük sarsıntılara yol açmıştı, öyle ki sarsıntıları günümüze dek hissedilebilmiştir. Uzun sükûnet devreleriyle kesintiye uğradıktan sonra, sarsıntıların yoğunluğu artıyor gibi görünüyor.

Hikâye, Överkalix'in bir kaç yüz kilometre güneyinde geçiyor ve 1742 yılında, Magnus Ziöberg'in öğrenciyken, doğum yeri olan Stockholm'ün kuzeyinde yer alan Roslagen Takımadalarındaki bir adayı ziyaret etmesiyle başlıyor. Demek ki İsveç'teyiz.

Aslında Ziöberg hukukçu olmaya aday biriydi, daha sonra yargıç olarak parlak bir kariyer yapabilirdi, ne var ki botaniğe ilgi duyuyordu ve adanın doğal ortamında dolaşma ve çiçek toplama fırsatı bulmuştu. Bunu yaparken sıradan,

pek göze çarpmayan bir bitkiye rastladı, o bölgede yaygın olan nevrüz otuna benzetti, ancak bitkinin tamamen farklı çiçekleri vardı. Ziöberg meraklanmıştı, bu tuhaf bitkiyi bir şeylerin arasına koyarak, sıkıştırıp kuruttuktan sonra Uppsala'da profesör olan Olof Celsius'a gösterdi. Profesör bunun gerçekten dikkate değer bir şey olduğunu düşünerek, kurutulmuş bitki yapraklarını hemen bir uzmana, ünlü vatandaşı Carolus Linnaeus'a teslim etti. Başlangıçta uzman bunu bir şaka zannetti. Belli ki birisi, onu ve meslektaşlarını uğraştırmak, biraz dalga geçmek için bilinmedik çiçekleri sıradan bir nevrüz otuna yapıştırmıştı.¹

Oysa bitki ve çiçekler gerçekten de birbirine aitti. Linnaeus kesme biçme aletlerini kaptığı gibi incelemeye başladı ve çiçeklerin iç kısımlarında öylesine alışılmadık, benzersiz yapılara rastladı ki, bitkinin Ümit Burnu, Japonya ya da Peru gibi çok uzak bir yerlerden gelmiş olması gerektiğini düşündü. Roslagen'da yetişmiş olması, pek yakında bir İsveç bitki örtüsünü halka tanıtacak olan, her bir ot sapını bilen Linnaeus'un neredeyse kendi kapısının önünde bitmiş olması imkânsızdı.

Carolus Linnaeus ya da 1761'den itibaren, asalet unvanını aldıktan sonra anıldığı adıyla Carl von Linné, bitki ve hayvan türleri karmaşasına son verip, sistemli hale getiren düzenleyiciydi. Magnus Ziöberg'in tuhaf bitkiyi bulmasından bir yıl önce Linnaeus, Uppsala Üniversitesi'ne Botanik Bahçesi Yöneticisi olarak atandı ve aynı zamanda teorik tıpta profesörlük yaptı. Gerçi en önemli çalışmalarını yıllar önce daha otuz yaşındayken Hollanda'da yayımlamıştı. Öğrencilik yıllarının geçtiği Uppsala'ya döndüğünde, zamanının akademik çevrelerinde çoktan bir yıldız olmuştu, dersleri özellikle de bitkilere özgü cinselliği anlatmak için kullandığı büyüleyici dil yüzünden, bütün fakültelerden konuya ilgi duyan öğrenci

ve vatandaşlarla dolup taşıyordu. Somut bir durumda, haşhaş çiçekleriyle ilgili söylediklerine kulak verdiğinizde şunu duyardınız: “Çanak yapraklarında (kaliks) eşit sayıda karı ve koca kaygısız bir özgürlük içerisinde bulunurlar,” diye yazar ve şöyle devam eder, “ama aynı zamanda bir kadınla aynı yatakta yirmi tane veya daha fazla sayıda erkek bulunur.” Kulağa çok çılgınca geliyor değil mi... Genel olarak şu durum söz konusudur: “Yapraklar düğün yatağı işlevini görür, yüce Yaratıcı onları öylesine mükemmel düzenlemiş, öylesine asil perdeler ve kokularla donatmıştır ki, böylece çift orada düğünlerini görkemli bir törenle kutlayabilir.”²

Bugünün bakış açısından, Linné’nin bu yönü şaşırtıcı derecede modern görünüyor. Çünkü cinaslar ve provokasyonlar yardımıyla halkın dikkatini kişinin kendisi ve kendi araştırmaları üzerinde toplaması, günümüzde de bilim insanları arasında hâlâ sevilen bir yöntemdir. Hatta, bu dikkat çekme işi, bizim de göreceğimiz üzere, 20. ve 21. yüzyılda, kinayeye başvurmaktan çok, çarpıcı duyurular, tehlikeli vaatler ve kışkırtıcı tezlerle yapılır. Kendi egonuzu besler, yetenekli gençleri yanınıza çekerek, araştırma fonu kapma savaşına hazırlanırsınız. Linné de destekçi kazanmaya çalışıyordu. “Havarileri” –tanım bizzat kendisinden geliyor– yeni bitki ve hayvan türlerini toplamak için tehlikeli yolculuklar yaparak dünyanın dört bir yanına dağıldılar.³ Linné’nin adı günümüzde bile dikkate değer bir çekim gücüne sahiptir. 2007 yılında 300. doğum günü sebebiyle yapılan törenlere katılmak üzere Japon imparatorluk ailesi Uppsala’ya geldi. Kendisi de bir deniz biyoloğu olan ve büyük İsveç’in hayranı olduğunu dile getiren İmparator Akihito, burada diğerlerinin yanı sıra eski BM Genel Sekreteri Kofi Annan, İngiliz doğa filmleri yapımcısı David Attenborough ve şempanze araştırmacısı Jane Goodall’la bir araya geldi.

Linné'den bu yana biyologlar bitki ve hayvan türlerini cinsler, takımlar, sınıflar gibi daha büyük gruplar⁴ altında toplamışlardır: *Systema Naturae*, Tanrı'nın olağanüstü yaratıcılığı. Linné'den beri (daha doğrusu bitkiler için 1753'ten ve hayvanlar içinse 1758'den beri) botanikçiler ve zoologlar himayelerine aldıkları canlılara genellikle acayip, telaffuz edilmesi güç iki Latince isim verdiler. Bu isimler pek çok insanın gözünde onlara bitkilerin taç yapraklarını, hayvanların bacaklarını kılı kırk yararcasına inceleyen seçkin ve tuhaf bilim insanları olarak köklü bir şöhret kazandırmıştır. Bununla birlikte eski dilde yani Latince adlandırma yöntemi günümüze değin mantıklı bulunup kullanılagelmiştir.⁵ Bir İsveçli, bir İspanyol ya da bir Japon, her dil kendi içinde bir tanıma sahip olsaydı, aynı bitki ya da hayvan türü hakkında konuştuklarından nasıl emin olabilirdi? Birinci isim cinsi (*Homo*), ikinci isim türü (*sapiens*) belirtir; bazen bu iki isme alt türü belirten üçüncü bir isim daha eklenir (*Homo sapiens sapiens*). *Linaria vulgaris* yani nevrüz otu için de aynı kural geçerlidir. Sağlam bir özgüvene sahip olan Linné, hayat başarısını şöyle özetliyordu: "Tanrı dünyayı yarattı, Linnaeus da düzene soktu."⁶ Tanrısal yaratılış planında her türün bir yeri ve adı olmalıdır. İnsanın sadece onları keşfetmesi gerekiyordu.

Kaza geçirmiş gibi görünen bu tuhaf nevrüz otu bilinmeyen, yeni bir tür müydü? Linné kesinlikle taze örnekler görmek istiyordu, dolayısıyla Magnus Ziöberg'i Roslagen'da bitkinin ilk bulunduğu yerden kökleri ve gövdeleri olan daha fazla bitki toplaması için görevlendirdi. Öğrencinin yanında getirdiği şey Linné'yi çok heyecanlandırmıştı. Bu ot o zamana dek gördüğü en dikkat çekici bitkilerden biriydi. İki yıl sonra yayımlanan ünlü bir inceleme yazısında şöyle diyordu: "Hiçbir şey şu an burada olup bitenlerden daha etkileyici



Carl von Linné,
resimde üzerinde
görülen giysiyi
Laponya seyahati için
edinmişti. Hendrick
Hollander'in 1853
tarihli portresinden
bir kesit.

olamaz, çünkü bir bitkinin soyundan gelen, hatalı oluşmuş, daha önceleri hep düzensiz çiçek açan bir bitki, artık düzenli çiçek üretmektedir. ... Bu botanikte paralellik göstermeyen bir şeye örnektir. ... Bu kesinlikle en az bir ineğin kurt başlı bir buzağı doğurması kadar kayda değer bir şeydir.”⁷

Linné heyecan verici ve olağanüstü bulduğu bu bitkiye *peloria* yani canavar adını verdi (eski Yunanca bir sözcüktü bu). Linné'nin heyecanını anlamak için, damarlı bitkileri 24 sınıfa ayıran onun yaptığı sınıflandırmanın, bu bitkiye ait çiçeklerin anatomisine dayandığının bilinmesi gerekir. Ve şimdi önünde, bitkisel kısımlarında, yapraklarında, sürgünlerinde ve köklerinde, her ayrıntısıyla bilindik nevrus otuyla uyumlu, ancak tamamen farklı yapıda çiçekleri olan bir bitki

vardı. Bu farklı çiçek anatomisi, Linné'nin sistemindeki bitkiyi sadece *Linaria* cinsinden atmakla kalmıyor, aynı zamanda bambaşka bir sınıfa, kurt başlı buzağların arasına sokuyordu. (Bitkilerin cinsel organları çiçeklerinde olduğundan, bu buzağının büyük olasılıkla bir kurt penisi veya rahmi olması gerekirdi; neyse, orasını boş verin.)

Linné, *peloriayı* incelediği yazısında, bu alışılmadık, tuhaf bitkinin salt tanımıyla yetinmeyerek, varlığına dair bir de açıklama yaptı. Bununla birlikte hangi anlaşmazlıklara kendi başına karar vermek zorunda kaldığı, bugün ancak tahmin edilebilir. Canavar adının verilmesinde bile tamamen korkunun payı var. Bu bitki gerçekten hiç de öyle çirkin ya da canavar gibi görünmüyordu. Korkunç olan aslında onun var olmasıydı.

Carl von Linné bilimde çığır açan biri olmasına rağmen, Hristiyan dünya görüşüne sıkı sıkıya bağlıydı ve hayattaki amacının ilahi yaratılış planını aydınlatmak olduğunu düşünüyordu. Onun ve çağdaşlarının bakış açısından her şey, yeryüzünde yaşayan ne varsa hepsi Tanrı'nın yarattığı ve değişmez şeylerdi. En önemli eserlerinden birinde, "Sonsuz varlığın en başından beri çeşitli şekillerde yarattığı pek çok tür vardır," diye yazmaktadır. "Bu canlılar doğalarında var olan yaratılış yasalarına göre, her zaman kendileri gibi yavru ürettiler, bu yüzden bugün daha önce var olanlardan daha fazla tür bulamıyoruz."⁸

Peloria, bu sarsılmaz itaatle benimsenmiş, değişmez dünya görüşü üzerine bir bomba gibi düştü. Türlerin sayısı sabitse ve her zaman kendi kopyalarını üretebiliyorlarsa, şüphesiz sıradan bir nevrüz otu soyundan gelen bu tuhaf yeni bitki de nereden çıkmıştı? Linné son derece dikkat çekici bir sonuca vardı. Pelorianın bir melez olduğunu, yani normal bir *Linaria vulgaris* bitkisinin adını asla veremeyeceği bilin-

meyen ikinci bir bitki türü tarafından döllenmesinin sonucu peyda olduğunu iddia etti. Bu yeni melez bitkinin özelliği, at ile eşeğin çaprazlanmasından doğan ve her zaman kısır kalan katırdan farklı olarak tohum üretebilmesi ve görünüşe göre kendi başına çoğalabilmesiydi. Linné incelemesinde, “Sonuç olarak buradan inanılmaz bir çıkarımda bulunabiliriz,” diye yazar. “Bitkiler âleminde yeni türler ortaya çıkabilir.”⁹

Yeni türler mi? Tanrı’nın kusursuz yaratışından sonra oluşmak mı? Linné bu “harika sonuçtan” memnun değildi. Onun bitki cinselliğiyle ilgili müstehcen tasvirleri kilise çevrelerini zaten rahatsız etmişti. Şimdi öfkeyle karşılandı. Daha sonra bir piskopos 1745’te ona, “Pelorianız herkesi kızdırdı,” diye yazmıştır.

Bir süre sonra üzerinde hem normal hem de peloria çiçekleri taşıyan yeni bitkiler görünmeye başladı, hatta iki oluşum arasında farklı geçiş şekilleri olan yeni bitkiler ortaya çıktı. Hibrit teorisi sürdürülemedi. Linné şaşırmıştı. Neler oluyordu? Daha sonra *Flora Suecica* adlı eserinde gönülsüzce bu olağandışı şekil değişikliğinin “aptalca bir tanımının”, peloria hakkındaki çalışmalarında araştırılıp bulunabileceğini yazdı.¹⁰ Linné’nin oğlu bir Alman botanikçiye, babasının, beklentilerini çok fena boşa çıkaran ve hayal kırıklığına uğratan bu bitki hakkında artık hiçbir şey duymak istemediğini söyledi.

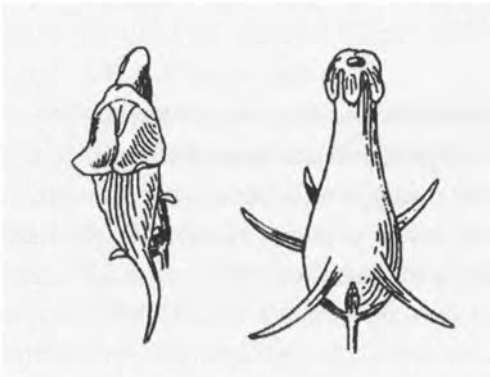
21. yüzyılın aydın insanları olarak zaten çoktan şüphelenmişsinizdir: Büyük İsveçliyi bu kadar heyecanlandıran şey, büyük olasılıkla basit bir mutasyondur. Ama acele etmeyin.

Bunları bilmediği için Linné’yi suçlayamayız. Bugün kalıtım ve evrim hakkında bildiğimiz her şey o zamanlar onun ufkunun çok ötesinde kalan şeylerdi. İlk olarak 1888 yılında, Linné’nin peloria incelemesinden yaklaşık 150 yıl sonra,

Alman biyolog Wilhelm Waldeyer kromozom kelimesini kullanmıştı; gerçi, bugünün gözlüğüyle bakıldığında, hücre çekirdeği içinde bulunan bu iplikçiklerin ne işe yaradığına dair sadece son derece muğlak bir görüşe sahipti.

Öte yandan bilmecenin çözümünün, belki de sizin düşündüğünüzden çok daha karmaşık olduğu ortaya çıkacaktır.

Linné'nin canavar bitkileri bilimde varlığını sürdürmekle kalmadı aynı zamanda onlarca yıl büyük bilim insanlarının zihnini de meşgul etti. Goethe, gelecek nesillere nevrüz otunun her iki çiçek şeklinin olduğu bir çizim bıraktı, ayrıca Linné tarafından verilen canavar isminin son derece isabetli seçildiğini düşünüyordu. Ancak, zamanla şaşırtıcı tek bir vaka peloriadan, zamanla ilk görüldüğünden çok daha yaygın bir olguya, pelorizme dönüşmüştür. Giderek benzerlikleri olan, çoğu nevrüz otuyla yakın akraba daha çok bitki türü keşfedilmiştir. Dahası onlarda, görünüşte hiçbir şeyi ayırt edilmeyen ve kısmen filizlenebilen tohumlar üzerinden kalıtım yoluyla aktardıkları çiçek şekilleri ortaya çıkmıştı. Özellikle bahçe bitkisi olarak çok sevilen aslanagzı, *Antirrhinum*, bu bağlamda araştırmacıların gözdesi olmuştur.



Goethe'nin peloria çizimi. Sol yanında normal çiçekli nevrüz otu çizimi yer alıyor.

Aslanağzı ile deneyler yapanlardan biri de Charles Darwin'di. 1868 yılında yayımlanan *The Variation of Animals and Plants Under Domestication* (Evcilleştirilen Hayvanların ve Bitkilerin Çeşitliliği) adlı kitabında kendi melezleme girişimlerini anlatır. *Türlerin Kökeni* adlı başyapıtı yayımlanana henüz dokuz yıl olmuştu ve dünya hâlâ Darwinci düşünceleri savunanlarla karşıtları arasındaki şiddetli çatışmayla sarsılıyordu. Linné'nin tek bir bitkinin, kendi keşfi olan pelorianın şeklinde karşılaştığı, *türlerin değişebilirliği* olgusu, İngilizler tarafından 100 yıl sonra her şeyi kapsayan bir yaşam ilkesine yükseltilmişti.

Bitki ve hayvan türleri gelecek nesillerini oluştururken aşırıya kaçır, her zaman çok sayıda yavru üretirler. Ne var ki, bu yavrular kesinlikle aynı olmadıkları gibi sadece ebeveynlerinin kopyaları da değildir, bilakis özellikleri ve yetenekleri bakımından farklılık gösterirler. Bu değişikliğe uğrayanlardan, hayatta kalmaya en uygun olanını doğa seçer. Doğa yasalarının, yırtıcıların ve rakiplerin dayattığı koşullarla kim diğerlerinden daha iyi başa çıkarsa, o daha fazla yavruya sahip olacak ve böylece bu avantaja borçlu olduğu özellikleri gelecek nesillere kalıtımla daha fazla aktaracaktı. Evrim fazlalığın, çeşitliliğin ve doğal seleksiyonun sonucudur.

Darwin, Linné'nin çalışmalarına büyük saygı duyuyordu ve elbette peloriaya benzer çiçek olgusunu biliyordu, ancak çığır açan yapıtında ondan tek kelime etmemişti.

Teorisiyle insanlardan ne beklediğini biliyordu, bu yüzden yayımlamayı uzun süre erteledi. Daha 1837 yılında, *Türlerin Dönüşümü* diye adlandırdığı konuyu ele alan ilk defterini hazırlamıştı bile; yıllarca tezlerini sunulan zengin olgusal gerçeklerle çürütülemez ve ikna edici kılmak için

kanıtlar, örnekler ve savlar topladı. Uzun yolculukları sırasında oldukça benzer görüşler edinen bir başkası, memleketlisi Alfred Russel Wallace neredeyse onu önüne geçmekle tehdit edene kadar biriktirdi ve çalıştı. Darwin tam bu durumdayken ve bilim dünyasından arkadaşlarının zorlamalarıyla nihayet yayımlamaya karar verdi, çok ciltli bir çalışma şeklindeki orijinal planından vazgeçerek 1859 yılında, giriş bölümünde kendisinin “kısa bir özet” dediği şeyi verdi, bu bile, birkaç yüz sayfadan oluşuyordu ve dünya tarihinin en ünlü kitaplarından biri haline geldi. Başka her şeyi, yıllar boyunca toparladığı materyallerin büyük bir kısmını ileride çok daha geniş kapsamlı yazılarına ekledi. Her şeyden önce bunlara aslanağzı deneylerinin anlatıldığı kitap da dâhil edildi.

Kitap Kent şehrine bağlı Down adlı küçük bir köyde hazırlandı. Darwinler köy hayatını sevdiler ve Charles'ın *Beagle* ile çıktığı meşhur dünya turundan dönüşünden altı yıl sonra 1842'de Londra'nın koşuşturmalı yaşamına ve berbat havasına sırtlarını döndüler. Darwin ölene kadar burada bağımsız bilim insanı olarak, kronik mide rahatsızlığı çeken, ama varlıklı bir doğa bilimci ya da bir vakitler kendi tabiriyle “tuhaf ve ilginç küçük gerçeklerin milyoneri” olarak gözlerden uzak bir yaşam sürdü.¹¹ Hiçbir zaman halka açık bir konferans vermedi, asla Avrupa anakarasına gitmedi. Yoğun çalışmayla geçen bu kırk yılda eski papaz evinin bahçesi hem dinlenme ortamı hem de sayısız gözlem ve deney mekânı olarak önemli bir rol oynadı.

Türlerin değişkenliği Darwin öğretisinin en önemli ön koşullarından biriydi. Bitki ve hayvan yetiştiricileri, doğal olarak mevcut çeşitliliğe göre dikkatli seçim yapıldığında elde edilebilecek şaşırtıcı sonuçları göstermişlerdi. Darwin, “Her organik varlıkta gelişme yeteneğine sahip çok sayıda karakterin gizli olduğunu varsaymalıyız” diye yazmıştır.¹²

Fakat bu zengin çeşitlilik nereden geliyordu? Bunların arkasında hangi özellikler ve yasalar bulunuyordu? Dahası sınır nerede başlayıp nerede bitiyordu?

Tıpkı nevrüz otu gibi aslanağzı da tamamen farklı iki çiçek şeklinde açma yeteneğine sahipti, normal olan ve çok daha nadiren Darwin'in saf orijinal halini bildiğine inandığı canavar çiçek, bir anlamda ilk, en eski aslanağzı.

Darwin, Down House'un bahçesinde canavar çiçekler açan aslanağzıyla büyükçe bir tarh yaptı ve bitkileri yapay olarak kendi polenleriyle döyledi. Bu şekilde elde edilen tohumlardan yine sadece peloria tarzı (canavar) çiçekler açan bitkiler büyüdü. Oysa onları normal çiçek açan aslanağzıyla melezlediğinde, yetişen yeni bitki bir tane bile canavar çiçek açmamıştı. Bu bitkileri kendi hallerine bıraktığında inanılmaz bir şey oldu, hemen ertesi yıl canavarlar neredeyse 1/3 oranında yeniden ortaya çıktı. 127 bitkiden 37'si canavardı. Ancak Darwin bu sonuca büyük bir anlam yüklemeydi.¹³

O dönemde bugünkü Çek Cumhuriyeti'nin Brno kentinde, bu oranı görse hemen tanıyacak biri yaşıyordu. Keşiş Gregor Mendel manastırın bahçesinde yıllar boyunca yaptığı melezleme (çaprazlama) deneylerinde temel kalıtım yasalarından birkaçını keşfetmiş ve 1866 yılında *Brno Doğal Araştırma Derneği Konferansları*'nda duyurmuştu, fakat Darwin dâhil hiç kimse bu keşifleri dikkate almamıştı. Bunun yerine Darwin tamamen kendine özgü bir kalıtım teorisi olan, günümüzde sadece bilim tarihçilerinin ilgisini çeken Pangenez varsayımını geliştirdi. Mendel ise Darwin'in aslanağzıyla yaptığı denemelerinde, kendi deneylerinin ortaya koyduğu şeyleri tam olarak doğruladığının farkına varmamıştı. Darwin'in bitki ve hayvanların evcilleştirilmesi hakkındaki kitabını biliyordu, hatta kitabın kenarlarına pek çok yorum ve not eklemişti, fakat peloria deneylerinin olduğu bölümde hiçbir kayıt yoktu.

Biyolojinin iki önemli yenilikçisi, birbirlerine ilham verebilecek çağdaş bilim insanları, birbirlerini görmezden gelmişlerdi. Mendel daha dikkatli okusaydı ve Darwin adamakıllı literatür araştırması yapmış olsaydı, bilim tarihi farklı gelişmez miydi?

Mendel'in araştırması ışığında, Darwin'in aslanağzı deneyiyle ortaya çıkardığı şey, klasik baskın-dominant soyaçekim olarak ifade edilmiştir. Bitkilerin hangi formda çiçek açacağına, günümüzde gen dediğimiz tek bir kalıtım faktörünün karar verdiği açıkça görülmektedir. Ayrıca normal çiçeklenme faktörü canavar varyantlara baskın olduğundan sadece onun çiçek biçimi ortaya çıkabilir. Mendel, döllenme esnasında "her bir tohum hücresi (gamet) ile polen hücresinin tek bir hücre oluşturmak üzere birleştiğini" ve daha sonra da bundan yeni bir bitki yetiştiğini varsaydığında, hücre biyolojisindeki yeni bilgilere atıfta bulunmuştur.¹⁴ Dolayısıyla her bir kalıtım faktörü (gen) hem anneye hem de babaya özgü varyantta bulunur. Darwin canavar aslanağzının kendi kendine döllenmesinden yalnızca canavar çiçekler elde etmişti. Anlaşılan karakteristik özellik homozigot olunca ortaya çıkabiliyordu. Melezlemede olduğu gibi bu özellik normal eşiyle karşılaştığında onun baskınlığı altında gizlenmişti, çünkü Darwin melezleri birbiriyle çaprazladığı için, yeniden canavar yapılı çiçekler açmıştı. Döllerin bu canavar geni ebeveynlerinden alma olasılığı her defasında yüzde 50 idi. Mendel'e göre tüm bitkilerin dörtte birinin, Darwin'in evi, Down House'un bahçesinde yaptıkları gibi tekrar canavar yapılı çiçekler üretmesi gerekirdi.

Ne Darwin ne de Mendel ebeveyn özelliklerinin gelecek nesillere aktarılmasından sorumlu olan kalıtsal faktörle-

rin doğasını biliyordu. 40 yıl sonra, 20. yüzyılın başında, Amsterdam Üniversitesi'nde bitki fizyoloğu ve o zamanlar Linné gibi bir botanik bahçesinin yöneticisi olan Hugo de Vries, canavar bitkiler üzerinde deneyler yapmaya başladığında, kalıtımın maddi temeline ilişkin şeyler el yordamıyla bulunmaya çalışıldı. Ancak Mendel'in çalışmalarını yeniden keşfedenlerden biri olarak tarihe geçen de Vries, bilmedenin çözümüne daha fazla katkı sağlamıştır.

Konuyla ilgili eserinin önsözünde şöyle yazmaktadır: "Mutasyon teorisini, organizmaların özelliklerini birbirinden keskin çizgilerle ayrılmış birimler oluşturur ... [ve] bu birimler arasında tıpkı kimya molekülleri arasında olduğu kadar az geçiş vardır, cümlesiyle tanımlıyorum."¹⁵ Oysa bu birimler düzensiz bir şekilde değişebiliyor ya da bir anda yeniden ortaya çıkabiliyorlardı, öyle ki ilgili bitkiler birdenbire yeni özelliklere sahip oluyordu; bu, de Vries'in mutasyon diye tanımladığı ve yeni türlerin ortaya çıkması için son derece önemli ve belirleyici neden olarak gördüğü bir süreçti. Böylece, aniden ortaya çıkan canavar çiçekler olgusuna bir isim verilmiş oldu. Ayrıca pek çok örnekten sadece bir tane siymiş, çok daha genel bir prensibin özel bir fenotipiymiş gibi görünüyordu: Canlılar mutasyona uğrarlar ve değişirler.

Hugo de Vries, canavar yapılı çiçeklerin oluşumunun gözlemlendiği uzun bir bitki türleri listesi hazırladı. Genellikle bu alışılmadık çiçek oluşumları çevre koşullarındaki bir değişikliğin sonucuydu. "Hemipeloria" diye adlandırdığı çok değişken geçiş formlarını, hem doğada hem de serada aralarında tek başına birçok normal canavar çiçeğin bulunduğu bitkileri tek tek tanımladı. Ayrıca tohumlardan geçen bir mutasyona uğramış (*Anectaria* olarak adlandırılan) bir başka nevrüz otu genini keşfetti. De Vries bunun ne sıklıkla gerçekleştiğini belirleyemedi. Bu amaçla, Linnaeus'un klasik

peloriasının geniş kapsamlı dikimlerde ortaya çıkma sıklığını belirledi. Çiçek açan 1750 bitkiden 16'sının canavar olduğu görüldü; bu oran yaklaşık yüzde bire karşılık geliyordu. Günümüzdeki bilgilerle bakıldığında bu çok yüksek bir mutasyon oranıydı.¹⁶

Hemen hemen aynı zamanlarda de Vries kendi mutasyon teorisini yayımladığında, genlerin hücre çekirdekleri içindeki kromozomlarda yer aldığı anlaşılmıştı. Kromozomlar aşağı yukarı eşit derecede protein ve telaffuzu güç deoksiribo nükleik asit, kısaca DNA denilen bir maddeden oluştuğu için, bu bileşiklerden birinin genetik bilginin kimyasal taşıyıcısı olması gerekiyordu. O zamanlar araştırmacıların çoğu bu iş için sadece proteinlerin uygun olduğu görüşündeydi. Bu son derece zorlu görev için bir adaydan beklenen özelliklere sadece proteinler sahipmiş gibi geliyordu. DNA'nın yalnızca sabitleyici bir işlev görebileceğine inanılıyordu. Bir bakıma kromozom yapısını ayakta tutan bir omurga gibiydi; o zamanlar bir eleştirmenin yazdığı gibi adeta "Rembrandt'ın arkasındaki ahşap çerçeveydi."¹⁷ İlk önce 1944 yılında Oswald Avery ve Rockefeller Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü'ndeki çalışma arkadaşlarının meşhur deneyi, araştırmacıların uzun zamandır yanlış ata oynadıklarına dair çok önemli bir ipucu vermişti.

Kimyasal yapıları ne olursa olsun, bakterilerin genetik bilgiyi kendilerini çevreleyen ortamdan alarak kullanabildikleri birkaç yıldır bilinmektedir. Çok tehlikeli, ölümcül bir hastalığa neden olan bir türün ölü ve tahrip olmuş hücreleriyle temas ettirilen *Diplococcus pneumoniae*'nin (pnömokok) zararsız bir türü, aniden zatürreye sebep olabiliyor, yani kuzu aslana dönüşebiliyordu. Bulaşıcı patojenin özünde, önceden zararsız olan hücreleri değiştiren bir tür "dönüştürücü ilke" olmalıydı. Avery ve ekip arkadaşları tüm proteinleri sindi-

ren enzimler eklediler, buna rağmen deney hayvanı olarak kullanılan fareler öldüler. O nedenle proteinler hücrelerin dönüşümünden sorumlu olamazdı. Geriye kalan tek şey DNA'ydı. Ve gerçekten de, araştırmacılar başka bir deneyde proteinler yerine hücre özütünün DNA'sını yok ettiklerinde, kemirgenler hayatta kaldı. "Yaşam alfabesi", proteinlerin yapı taşları olan 20 aminoasitten değil, sadece dört harften (A, T, G ve C), adenin, timin, guanin ve sitozin denilen DNA bazlarından oluşuyordu.

7 Mart 1953 tarihinde, James Watson ve Francis Crick, 20. yüzyılın çığır açan, en önemli buluşunu¹⁸ biyolojide gerçekleştirdiler, DNA'nın çift sarmallı yapısını ve her hücre bölünmesinden önce gerçekleşen, şaşırtıcı basit çoğalma mekanizmasını yani DNA'nın kopyalanmasını aydınlığa kavuşturdular. Uzun, ipliksi yapıdaki DNA molekülü kıvrılmış bir ip merdivene benzer. Bu ip merdivenin basamaklarını sırayla, birbirine nispeten gevşek bir kimyasal bağla bağlı bir baz çifti oluşturur, her iki yandaki iplikler üzerinde her biri bir baza bağlı fosfat grupları ve şeker molekülleri sırayla birbirini izler. Watson ve Crick bu yapının en ilgi çekici kısmının sabit baz çifti olduğunu fark ettiler. Çünkü ip merdivenin basamaklarını oluşturmak için DNA'nın dört bazı birbiriyle gelişigüzel bağlanamaz, tersine her baz tek bir ortakla tam birleşebilir: Adenin ile timin, sitozin ile guanin (ve tersi). Bir DNA zincirini oluşturan baz dizisi kaçınılmaz olarak diğerini belirler. Şimdi çift zincirin bir fermuar gibi açılacağı hayal edilirse, o zaman tek kalan her iki zinciri, hücrede stoklanmış malzemeleri kullanarak tekrar eksiksiz sarmallar haline gelecek şekilde tamamlamanın tek bir yolu vardır. Böylece bir DNA molekülünden sabit baz eşleşmesi yoluyla iki özdeş yavru molekül meydana gelir.

Watson ve Crick'in son derece başarılı, hayranlık uyandıran eserinden birkaç ay sonra İsveçli bir botanikçi, Roslagen'deki orijinal buluntu yerinde canavar çiçek açan bir nevrüz otu popülasyonu ile karşılaştı. O halde Linné'nin canavarı 200 yıldan fazla orada hayatta kalmıştı. Bu arada bitkilerde meydana gelen mutasyonlar hakkındaki kaynaklar bütün rafları doldurdu. Bilmece büyük ölçüde çözülmüş gibiydi. Hâlâ eksik olansa, ayrıntılı moleküler biyolojik çalışmaydı, diğer bir deyişle, peloria mutasyonundan etkilenen genin tanımlanması ve baz diziliminin aydınlatılmasıydı.

O halde şimdiki zamana, dizilim yapan robotların, insanların, şempanzelerin, maya mantarlarının ve bal arılarının genom şifrelerinin çözümlendiği çağa, genetik parmak izinin ve hedeflenen gen manipülasyonu çağına uzun bir atlayış yapalım. Kalıtımın sırlarını doğanın elinden tek tek alan ve ayrıca Linné, Darwin, Mendel ve de Vries'in bir kez olsun hayal etmeye bile cesaret edemeyecekleri şeyleri ortaya çıkaran, tüm bilim insanlarının Nobel Ödüllü başarılarını atlatalım. Modern laboratuvar teknolojisinin olanaklarıyla, canavar nevrüz otunun uzun tarihinin son bölümünü yazmak, kitabın kapağını kapatarak nihayet her şeyi bilim tarihinin rafına koymak kolay olmalı.

Enrico Coen'in laboratuvar ekibi İngiltere'nin Norwich kentindeki John Innes Merkezi'nde çalışmaya koyuldu. Birkaç yıl önce, çiçeklerin simetrisini kontrol eden CYCLOIDEA adlı bir gen aslanağzı genomunda tanımlanmıştı (bkz. 5. Bölüm). Bu yüzden nevrüz otunda bir eşdeğer aramak akla yakın geliyordu. Enrico Coen, Pilar Cubas ve Coral Vincent normal çiçekli ve canavar yapılı bitkilerin genç yapraklarından DNA'yı izole ettiler, geni arayıp buldular, kimyasal bıçaklarla parçalara ayırdıktan sonra, bu parçaları sınıflandırdı-

lar, klonlayarak çoğalttılar, böylece moleküler-biyolojik cadı mutfağının tamamen incelikle ve ustaca yapılmış mekanizmasını kurup çalıştırdılar, nihayet birçok işlem aşamalarının ardından LCYC adı verilen nevrüz otu geninin otomatik olarak belirlenmiş dizilimini elde ettiler. İki gen varyantının baz dizisini karşılaştırdılar ve hiçbir şey bulamadılar.

Çok farklı görünen bu bitkilerin DNA dizilimi aynıydı.²¹ Peloria, Linné'nin tahmin ettiği gibi ne yeni bir tür ne de mutasyondur, çünkü her iki durumda da çeşitli nevrüz otu varyantlarının DNA dizilimlerinin farklı olması gerekirdi. Doğal olarak şu soru yöneltilir: O zaman bu nedir?

Şaşırdınız mı? Enrico Coen ve Norwich'teki ekibi şaşırdı. Bunu 1999 yılında *Nature* dergisinde yayımlanan peloria üzerine yazdıkları ayrıntılı makalelerinde açıklığa kavuşturduklarından, şaşkınlıkları gerçekten büyük olmuştur. O zamana kadar bu analiz yalnızca laboratuvarda üretilen mutasyona uğramış bitkiler üzerinde yapılmıştı ve doğal seçim koşullarının tamamen farklı olduğu ortamda, "bunun doğal popülasyonlardaki mutantlarda nasıl olduğu açık değildi". Bunun yanı sıra "ilk doğal morfolojik mutant diye nitelendirilen", birçok bilim insanının iki buçuk asırdan fazla üzerinde çalıştığı bir bitkide Cohen ve meslektaşları bu beklenmedik sonucu elde ettiler: o vakte kadar incelenen laboratuvar canavarlarında olduğu gibi DNA dizilimlerinde hiçbir fark yoktu. Genler birbirinin aynısıydı. "It is suprising."²²

Burada söz konusu olan, çiçeklerdeki herhangi önemsiz, küçük bir özellik değildir. Linné'nin yaptığı sınıflandırma

* "Şaşırtıcı."

sisteminin tamamı çiçek anatomisine, filamentlerin (erkek organ) ve karpellerin (dişi organ) yapısına ve sayısına dayanmaktaydı. Bunlar çok önemli yeni gelişmelerdi, yüz binlerce türün bağlı olduğu en büyük bitki grubuna adlarını vermişlerdi: Çiçekli bitkilere. Çiçek açan bitkiler, çoğu insan için bitkilere mükemmel örnektir. Çiçeğin gelişimi karanın fethe-dilmesinde önemli bir adımdı ve büyük olasılıkla, günümüzde gözlenebilen bitkiler âleminin büyük bir bölümünü oluşturan küçük bitkilerin üstün başarısının sebebiydi. Çiçekler hayvanlar aracılığıyla tozlaşırken aynı zamanda bitkilerin ve kısmen de en yakın ilişkide bulundukları kendilerini tozlaştıranların çok hızlı bir şekilde karşılıklı olarak evrimlerinin tetiklenmesine yol açar. (Burada birlikte evrim söz konusudur.) Onca şeye rağmen bu organın, sadece Linné'nin kurt başlı buzağı resmi düşünülerek, genetik bilgi taşıyıcısında, yani DNA'da bir değişime yansımadan, bir şekilden tamamen farklı bir başka şekle dönüşebileceği düşünülemez. Ya da başka bir deyişle: Böylesine önemli bir yapının farklı şekilleri, farklı DNA dizilimlerine kadar izlenemiyorsa, o zaman son yılların milyarlarca dolar harcanan DNA dizilimi yapan yazılımlarının ne anlamı var? Peki ya bitkiler ve hayvanlar âlemindeki, tüm diğer sonsuz çeşitlilikteki yapılara ne dersiniz? Özdeş genlerde durum nedir?

Dahası var. Karakteristik özelliklerin varyantları doğal seçilimin birlikte çalıştığı malzemelerdir. Bir organizmanın başarısını veya başarısızlığını, yavrularının sayısını ve ömrünü, biyologların uygunluk dediği şeyi belirlerler. Çiçeğin şekli, ten rengi veya soğuğa tolerans gibi farklı özelliklerin değişkenliği, altında yatan genlerin değişkenliğine dayanır. Varyantları belirli DNA dizilimleri şeklinde gelecek nesillere aktaranlar onlardır.

Fakat genetik temeli olmayan ayırt edici özellikler kalıtımla nasıl aktarılır?

Överkalix'ten elde edilen şaşırtıcı sonuçlar da mutasyonlara ve dolayısıyla gen dizilimlerindeki değişikliklere kadar izlenemez. Linné'nin canavar bitkisiyle Umeå Üniversitesi'nden arkadaşlarının 250 yıl sonra karşılaştıkları bağlantılar arasındaki benzerlik burada yatmaktadır. Bireysel bir deneyimi –ne kadar şiddetli olursa olsun– kişinin yaşamı boyunca sperm ve yumurta hücrelerinin DNA'sının harf dizilerine çeviren bir mekanizma sadece bilinmez olmakla kalmaz aynı zamanda mevcut tüm fikirlere de ters düşer. Aslında, genetik temeli olmayan özellikler, onları taşıyan bireylerin ölümüyle geri döndürülemez bir şekilde ortadan kalkmalıdır.

Doğal tipler ile mutantlar genetik bakımdan farklı olmasalar da, canavar çiçekler oluşturma yeteneği kuşaktan kuşağa aktarılıyor.²³ Ve İsveçli büyükbabaların ergenlik öncesi yeme davranışları gelecek kuşakları etkiliyor; oysa böyle bir etki olmamalıydı.

Yani Enrico Coen ve ekibinin şaşırmak için haklı nedenleri vardı. Hepimizin var.

HUGO ve Büyük Sessizlik

Peloria öyküsünün beklenmedik sonundan ve İsveç'ten gelen şaşırtıcı sonuçlardan sonra, genom dizileme çağında genel kanıya düpedüz ters düşen bir şüphe doğuyor. Örneğin organizmaların DNA baz dizilimi dışında, biyolojik bakımdan önemli bilgileri başka saklama ve iletme yöntemleri var mıdır? Çok değil daha birkaç yıl önce, bu şüphenizi ifade etmeye kalkışsaydınız, size çatık kaşlar ve inanmayan bakışlarla bakan asık bir suratla karşılaştırdınız. Marcus Pembrey ve İsveçli meslektaşları size bu konuda bir iki şey söyleyebilirler. Fakat zaman değişti. Günümüzde bu şüphe araştırmanın tam da kalbini hedef almış gibi görünüyor. Çünkü bu yöntemler her ne kadar son yıllarda medyanın ilgi odağında olmasalar da gerçekten vardır. Bazıları yıllardır biliniyor, ancak gerçek anlamları daha yeni ortaya çıkmaya başlıyor. Genel olarak yaşam bilimlerinin ve özel olarak moleküler genetiğin her yerde üzerinde durulan, önemi vurgulanan olağanüstü rolü göz önüne alındığında, nasıl olur da ondan bu kadar az haberdar olunur?

Bu sorunun cevaplanması, bilimle toplumun günümüzdeki ilişkisi hakkında birçok şey anlatan ek bir inceleme gerektirir. Aynı zamanda, bu inceleme moleküler genetiği yöntem ve içerik açısından yeni bir temele oturtan ve Amerikalılar

aya ayak bastığından beri görülmemiş bir şekilde milenyum dönüm noktasında medyada geniş yer bulan bilimsel bir mega projeye ışık tutar. Burada 1990 yılında ABD’de başlatılan İnsan Genomu Projesi (*Human Genome Project*, kısaca HGP) kastedilmektedir.¹ On beş yıllık üstün bir gayretle insan geninin tamamı tanımlandı ve 3,2 milyar DNA yapıtaşlarının dizilimi ortaya çıkarıldı. Aynı zamanda bu işin üstesinden gelmek için lüzumlu olan teknoloji geliştirildi. Üç milyardan fazla harf, her biri sık yazılmış 500 sayfalık 3200 adet kitap içeren oldukça büyük bir kütüphaneye karşılık gelir. Bunların hepsini okumak isteyen birinin, on ila yetmiş yaşları arasında her hafta yeni bir kitap okuması gerekir. İnsan genomu, o ana kadar dizilenmiş olan her şeyden on bin kat daha büyüktür.²

DNA yapıtaşlarının dizilimine öylesine kayıtsız şartsız saplanılmıştı ki, farklı farklı düşüncelere ve alışılmışın dışında bakış açılarına neredeyse hiç yer yoktu. 1990’ların sonunda, hemen hemen her gün basında heyecan uyandıran yeni gen keşiflerine dair haberler dolaşıyordu. Kafası karışan insanlar, sadece birkaçını sayacak olursak, eşcinsellik, şiddet, alkolizm ve depresyon genlerini öğrendi. Berlin’de ünlü bir biyoteknoloji şirketinin sözcüsü Achim Plum, “İnsan genom projesi bağlamında, kesinlikle yeni oluşmaya başlayan genetik determinizm gibi bir anlayışa sahiptik, yani genlerin her şeyden sorumlu olduğu inancını taşıyorduk,” diyor. Uzun süre açıkça ve yoğun bir şekilde tartışılan, yaradılış mı çevre mi, doğa mı yoksa yetiştiriliş mi, sorusunu sormaya kimse cesaret edemedi. Soru genetik lehine cevaplanmış gibi görünüyordu. İnsan genom projesinin sonuçlarıyla aynı yıl yayımlanan ve tartışmayı yepyeni bakış açılarıyla zenginleştirebilecek, İsveç’teki Överkalix incelemesi gibi araştırmalar çağın kaba zihniyetinin gözünden kaçtı. İngiliz biyolog Jack

Cohen'in kışkırtıcı ve etkileyici "DNA'nın vücut bulmuş halisin" sözü, Mihály Csíkszentmihályi gibi ünlü bir psikoloğun bile kaçamadığı bir ruh halini özetlemektedir. 1993 yılında "Filler, fil kromozomlarında bulunan genetik bilginin sadece bir yan ürünüdür," diye yazmıştır. "Teorik olarak, elimizde gen haritası olursa, fil üretebiliriz."⁵ Nihayet "İnsan Kitabı"na göz gezdirilerek, bizi biz yapan şeylerin bir anlamda yazılı olarak (baz baz) kontrol edilebileceği düşüncesi, yakında her yerde okunabilecekti. İnsan DNA'sının baz diziliminin, yani "Kutsal Kâse"nin, Tanrı'nın el yazısından başka bir şey olmadığı söyleniyordu.⁶ İnsan genom araştırması, "aya ayak basma veya tekerleğin icadı kadar önemli" bir devrim vaat ediyordu.⁷

Her ne kadar İnsan Genomu Projesi'nin öncülerinden Nobel Ödüllü James Watson, maymunların bile bu dizileme işini yapabileceğini söyleyerek küçümseyici bir yorumda bulunsa da, hikâye moleküler biyolog Craig Venter 1998 yılında biyoteknoloji şirketi Celera Genomics'in son derece modern Computerpark'ıyla deşifre etme yarışına atılmasıyla büyük bir ivme kazandı. Venter farklı bir araştırma stratejisiyle, devlet tarafından finanse edilen araştırmacılardan büyük ölçüde daha hızlı olmak istiyordu. Büyük bir bilimsel projeden heyecan verici bir yarışa, sadece zaferin önemli olduğu, bilimsel araştırmalarda soğuk savaşın hüküm sürdüğü zamanlarda bir tür olimpiyat yarışına dönüşmüştü. Hedefe ilk kim varacaktı; uluslararası İnsan Genomu Projesi'nin namuslu fakat ağırkanlı bilim insanları mı veya bir rakip, devlete bağlı Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün eski bir çalışanı olan kötü çocuk Craig Venter, yani bir hain, çalıştığı dizileme enstitüsü TIGR'ın ilk kez bir bakteri genomunu

* The Institute for Genomic Research, Genom Araştırmaları Enstitüsü. (Çev.)

tamamen deşifre etmesiyle övünen ve elde edilen DNA dizilimlerini sadece yüksek ücret karşılığında, ancak patent alındıktan sonra satışa sunacağı düşünülen biri mi? Celera'nın karizmatik başkanı ciddi bilimin şaşırtıcı duyurularla ödünü koparmak ve kendi şirketinin hisse senetlerinin fiyatını yükseltmek için sürekli mikrofon başına geçiyordu, başlarda olağanüstü bir şekilde başarılı da oldu. İnsan genom projesi (İGP) geride kalma tehlikesiyle karşı karşıyaydı.

Yüzyılın milyarlarca dolar yutan projesinin çarpıcı son aşaması, bu "reklam etkisi yaratan dizileme yarışı", yoğun ve neredeyse patlayan bir medya ilgisini beraberinde getirdi. Sosyologlar Jürgen Gerhards ve Mike Steffen Schäfer, insan genomu araştırmalarının uluslararası, özellikle Alman ve Amerikan basınında uyandırdığı yankıları dikkatle incelediklerinde bazı dikkat çekici özelliklerle karşılaştılar. 1999 ve 2001 yılları arasında, sadece Almanya'nın en önemli iki gazetesi olan *FAZ*'da ve *Süddeutsche Zeitung*'da konuyla ilgili 1040 makale yayımlandı, bu da ortalama olarak günde bir yazı demektir. Bununla birlikte yazıların zamansal dağılımı eşit olmaktan uzaktı. Gerhards ve Schäfer'e göre, "Söylemler ... çok olay merkezli gelişmektedir."⁸ İster Almanya, ister ABD, İngiltere veya Fransa'da olsun, her yerde, sair zaman dünyadan haberi olmamakla, utangaç olmakla ve toplumdan kaçmakla kötü ün yapmış bilim insanları, birden, çok şaşırtıcı şekilde medyada varlık gösterdiler, ayrıca tıpkı vaktiyle bitkilerin cinselliğiyle ilgili açık saçık şeyler ima eden tasvirleriyle Linné'nin yaptığı gibi, aktarılması hiç de kolay olmayan bir konu hakkında defalarca haber yapılmasına sebep oldular. Milyarlarca dolara mal olan büyük bir araştırmanın hem prestiji hem de kamusal meşruiyeti söz konusuydu. Basın toplantılarının, hatalarla dolu ve kısa sürede güncelliğini yitirmiş olsa bile ara sonuçların kamuoyuyla paylaşıldığı

sunumların, tantanalı bildiriler ve vaatlerin sebebi buydu. O zamanlar yayımlanan gazete makalelerinin dörtte üçü böyle gerçek olmayan, düzmece ve yalnızca medya için sahnelenen olaylara tahsis ediliyordu. Bununla birlikte biyologlar ve doğa bilimciler daima başat aktörlerdi. Toplumsal tartışmaları belirlemiş olmaları şaşırtıcı bir şey değil, kendilerine ait yararı saymakla bitmez dizileme projelerinin önemini ve sunduğu olanakları övgüyle anlattılar. Siyaset ve ekonomiden duyulan az sayıda ses de aynı görüşleri savunuyordu. Hafiften rahatsız edici itiraz sesleri yalnızca beşeri bilimlerden yükseliyordu. Gen araştırması karşısında aynı şekilde son derece önemli ve hassas konumda olan kilise, sosyal hareketler, hasta ve engelli dernekleri gibi sivil toplum temsilcilerine basında çok az yer alma fırsatı tanınıyordu.⁹ Örneğin bu projenin tek taraflı olması ve muazzam kaynak gereksinimi gibi içeriğe yönelik herhangi bir eleştiri yoktu ya da medya ve basında kayda değer yer bulmamıştı.

İnsan genomunun araştırılmasının medyadaki neredeyse hiç değişmeyen bu pozitif imajı, öncelikle Almanya'da daha kısa süre önce hararetli tartışmalara yol açan ve kamuoyunda giderek artan önemli yankılar uyandıran embriyonik kök hücre, klonlama ya da preimplantasyon tanısıyla ilgili araştırmalardan çok daha şaşırtıcıydı. Sosyologlar Jürgen Gerhards ve Mike Steffen Schäfer'e göre, "söylemlerin önceden yapılandırılması" bu nedenle "tartışmalı veya en azından daha tartışmalı bir yol önerebilirdi."¹⁰ Gerhards ve Schäfer şu çarpıcı sonuca varıyordu: "Medyayı ve ulusları aşan, herkesçe bilinen ve görülen bir hegemonyayla uğraşıyoruz."¹¹ "Görece kapalı bir bilimsel ve politik kurumlar ağında" başlayan ve "aktörlerin oluşturduğu görece küçük bir çevre tarafından desteklenip ilerletilen" şey, profesyonel ve çok büyük bütçeyle donatılan halkla ilişkiler çalışmaları sayesinde bir çeşit

insan projesiyle sonuçlandı, bahis konusu proje her ne kadar böyle olmasından korkulsa da ezici, büyük ölçüde konuyu iyi anlamayan halkın onayıyla sürdürüldü. Hikâyenin kahramanlarının İnsan Genomu Projesi'ni, insanın sahip olduğu en önemli şeylerle, sağlıklı, hastalık, ağrı ve acı çekmeden uzun yaşama umuduyla ilişkilendirmeyi başarması çok önemliydi. Neredeyse böylesine hizaya getirilmiş bir toplumsal ortamda DNA diziliminin tahtını sallamanın olanaksız olmasa da zor olması şaşırtıcı değildir. Ana akımdan çok uzak olan ve bilimsel araştırma fonları için başvuran herkes, eli boş dönmek, bir kenara itilmek ve mesleki açıdan adeta intihar etmek tehlikesiyle karşı karşıyadır.

Medyanın gereksiz heyecanı ve yarattığı tantananın sonuçları, Mainzli iletişim araştırmacıları Senja Post ve Hans Mathias Kepplinger'in yaptığı ve medya etkilerinden hiç de geri kalmayan bambaşka bir konuyla ilgili çalışmadan elde edilebilir: İklim araştırmalarından.¹³ Post, önde gelen 133 Alman iklim araştırmacısına durum hakkındaki değerlendirmelerini sordu ve şaşırtıcı cevaplar aldı. Bilim insanlarının yüzde 70 ila 80'inin, kendi katkıları ve katılımları olmaksızın gerçekleştirilen iklim araştırmaları hakkında medyada yer alan haberleri gerçek dışı ve abartılı bulduğunu öğrendiğinde insanın aklına ister istemez Büyücü Çırağı Hikâyesi geliyor. Aynı zamanda, araştırmalara oluk oluk akıtılan paraların en büyük kısmının, en dikkat çekici haber başlıklarını atan meslektaşlarına, bilgisayarda felaket senaryoları yaratan modelleyicilere gittiğini tespit ettiler. Deneysel temel araştırmanın zahmetini çeken ama manşetlere çıkamayanlar, sinir bozucu sonuçlar ortaya çıktığı için, çok daha kötüsüyle karşılaştılar. Zeit gazetesi "Medya araştırmayı yönlendiriyor," başlığını atarak, basiretli araştırmacılardan neden itiraz gelmediğini soruyordu. Gayet basit: Çok şiddetli yağmur yağdığında,

daha az yağmur alan yerlere bile her zamankinden bir iki damla daha fazla düşer. Bilim insanları da sonuçta birer insandır. “Aldatıcı haberin faydası açıkçası eleştirel sesleri susturur.”¹⁴ DNA zincirlerinin deşifre edilmesinden başka konularla meşgul olan moleküler biyologların ve dizilemeye kuşkuyla yaklaşanların elinden başka bir şey gelmezdi. Yeni veya farklı yaklaşımların kamuya açık tartışılmasının zamanı henüz gelmemiştir.

Celera Genomics’in ticari plan ve projelerine ret cevabı vererek şirketin hisse senetlerinin fiyatını dibe vurduran, en yüksek siyasi çevrelerden yükselen duymazdan gelinemeyecek bir azarın ardından, dizilemede iki rakip nihayet 2000 yılı Haziran’ında hedefe birlikte ulaştı. ABD Başkanı Bill Clinton’ın yanında huzur içinde oturan İnsan Genomu Organizasyonu (HUGO) başkanı Francis Collins ve Celera Genomics’in baş bilim sorumlusu Graig Venter, Beyaz Saray’daki tarihi bir basın toplantısında işin büyük kısmının yapıldığını duyurdu.¹⁵ Bill Clinton “insan tarafından yapılan bu kuşkusuz en önemli, en harika haritayı” alkışlarken, uydu bağlantısıyla katılan İngiltere Başbakanı Tony Blair bunun “insanlığa bir sınırı aştıran ve yeni bir çağın başlangıcını müjdeleyen” buluşlardan biri olduğunu söyledi. Francis Collins, DNA diziliminin yapılmasını “daha önce benzeri görülmemiş bir yolculuğun, kendi içimizdeki yolculuğun bir kilometre taşı” olarak görürken, Craig Venter ise oldukça temkinli (yoksa “hayal kırıklığına uğramış halde” mi demeli) sırf “100.000 yıllık insanlık geçmişinde gelinen tarihi bir nokta olduğundan” bahsetti.¹⁶ Birkaç ay sonra, 2001 Şubat’ında, kendi belirlediği hedeften dört yıl önce, iki araştırma grubunun sonuçları sırasıyla *Nature* ve *Science* dergilerinde yayım-

landı. 2003 yılında, İnsan Genomu Projesi'nin tamamlandığı ilan edildi ve tespit edilen insan DNA diziliminin artık internet veri tabanlarında herkes tarafından görüntülenebileceği söylendi.¹⁷ Yanıltıcı haber ve tanıtımlar o zamandan itibaren giderek azaldı. Genler ve diziler konusunda ortama bir sessizlik çökmüştü. Şüphe uyandıran bir sessizlikti bu.

Bu medyanın etkili olduğu sahte olaylar zincirinin kopmasından mı ileri geliyordu? Genom sonrası çağın bilimsel manzarası, devam niteliği taşıyan ve kuşkusuz tahrip edici fakat şimdiye kadar hiçbir, benzer bir medya ilgisi uyandıramamış pek çok projeyle parçalanmıştı. Bizzat Craig Venter'ın şimdi tamamen deşifre edilmiş genomu bile basın-dan oldukça cılız bir ilgi görebilmişti. Mutasyona uğramış APOE genlerinin, Venter'ı bir Alzheimer hastası olma riskiyle karşı karşıya bırakması, kendi dedelerinde bu hastalığı iyileştiremedikten sonra kimin umurunda olur? Dizilimi yapan ikinci büyük genetikçi James Watson bu konuda ketum davranıyordu. APOE geninin hangi varyantlarının kendi genomunda bulunduğunu, Watson'un DNA'sını deşifre etmekle görevlendirilen 454 Life Science adlı kuruluş, özellikle kendi arzusu üzerine gizli tutmuştur.¹⁸

Genom araştırmacıları konuşmaya ve heyecanla halkı bilgilendirmeye buluşun açıklandığı o ilk günlerde olduğu kadar istekli görünmüyor. Günümüzde genom araştırmalarının sonuçlarını daha geniş bir kitleye sunmak için neredeyse hiçbir ciddi girişimde bulunulmaması bir skandal olarak tanımlanabilir.

Büyük olasılıkla katılan araştırmacıların artık buna ihtiyacı yoktur. Özenle daha uzun dizilimler yapılmasının yanı sıra, muazzam bir teknik ilerleme sayesinde işler daha hızlı ilerlemekte ve her zaman daha ucuza mal olmaktadır. Bu arada, sarıhumma ve sıtmanın taşıyıcısı olan, *Aedes aegypti*

(sarıhumma sivrisineği) ve *Anopheles gambiae* (anofelin bir türü) gibi sivrisineklerden tutun da kahve, kavak, pirinç ve şaraba kadar, dahası on ikiden fazla *Drosophila* (küçük bir sinek türü) ve aralarında keseli sıçanların, köpeklerin, kedilerin, makakların, sığırların, şempanzelerin ve gagalı memelilerin olduğu 24 farklı memeli türünden, genom dizilimleri hâlâ devam eden ve gelişimsel biyologlar için önemli bir örnek hayvan olan balon ve zebra balıklarına kadar, düzinelerce tamamen deşifre edilmiş hayvan ve bitki genomu bulunmaktadır. Yüzlerce bakterinin genomu deşifre edilmiştir.

Ve elbette insan genomu ilgi odağı olmaya devam ediyor. 100 insan genomunu sadece on gün içinde dizilemeyi başaran ilk araştırma ekibi, Santa Monica, California merkezli X Price Foundation'dan, genom bilimi alanında verilecek, 10 milyon dolarlık Archon Genombilim X Ödülü'nü alacaktı. Belki Richard Durbin ve iş ortakları gelecek vaat eden adaylardı. Cambridge'deki Wellcome Trust Sanger Enstitüsü'nden İngiliz gen araştırmacısı, sadece üç yıl içerisinde 1000 insanın genomunu detaylı bir şekilde karşılaştırmak ve hastalıkların izini sürmek için genom dizilimlerini yapmak istiyordu. Bunun içinse 30 ila 50 milyon dolar gibi bir paraya ihtiyacı vardı.¹⁹ Bethesda'daki ABD Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü gibi başka kuruluşlar kendi dizileme projelerini takip ediyorlardı. Bunun arkasında, önemli tıbbi ilerlemelerin, ancak insan türünün tüm genetik varyasyon yelpazesinin bilgisayar ortamına girilmesiyle elde edilebileceği bilgisi yatıyordu.

İnsan Genomu Projesi çerçevesinde farklı birçok insandan gelen karma bir genom incelendiği için, tek bir bireyin genom dizilemesini ilk kez tam olarak yapma yarışında henüz ipi göğüsleyen olmamıştı. Öte yandan, tartışmaları, kavgaları ve yerine getirilmesi mümkün olmayan vaatleri sanki halkı

yeterince şaşkınlığa uğratmamış gibi, bir de genetikçiler arasında gerçekten kimlerin genomunun dizilenmesi gerektiği konusunda bir tartışma çıktı. Yalnızca seçkinlerin genomlarını mı dizilenmeliydi?

2008 yılı Mayıs'ında Leiden Üniversitesi Tıp Merkezi, 34 yaşındaki Marjolein Kriek'in genetik yapısını deşifre ettiklerini açıkladı. Genç genetikçi aslında kendi genomuna dair derinlemesine bilgi sahibi olma zevkini tadan ilk kadın ve aynı zamanda ilk Avrupalı olmakla birlikte ilk DNA araştırmacısı değildir. Bu mevki için genetiğin çok tecrübeli iki ismi James Watson ve Craig Venter –başka kim olabilir?– kavga ediyorlar. Yakında Harvard Üniversitesi'nden George Church, deşifre edilenler liginde dördüncü yıldız genetikçi olacak ve bekleme listesinde iş dünyasından ve medyadan çok sayıda tanınmış ve son derece zengin Amerikalı şahsiyet de bulunuyor.

Bir bilim insanı, James Watson'un milyon dolarlık dizilimi karşısında, "Bu bir sonraki uzay turizmi mi?" diye şaka yapmıştır. Washington'daki Johns Hopkins Üniversitesi'nde yönetici olan Kathy Hudson, "Sonuçta İnsan Genomu Projesi'nden çıkardığımız şey buysa, bu oldukça üzücü bir ifade olurdu" dedi. Genom dizileme zengin ve ayrıcalıklılara özgü bir konuya mı dönüşecekti? ABD Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü başkanı Francis Collins de bu konudaki endişelerini şöyle dile getiriyordu: "Önümüzdeki bir-iki yıl içinde elde edilecek tüm dizilemeler dolgun ücretli pozisyonlardaki bilim insanlarından gelirse, bu, İnsan Genomu Projesi'nin amaçladığı şeye çok ters düşen çelişkili bir mesaj gönderecektir."²⁰

Dizileme teknolojisindeki hızlı teknik gelişmeler, yakında bu tartışmayı geçersiz kılacaktır. Çok da uzak olmayan bir gelecekte, tüm genomlar küçük bir araba ya da bir bisiklet

fiyatına sunulabilecektir. Leiden Üniversitesi'nin verdiği bilgiye göre, tümüyle ilk dişi genomunun deşifre edilmesi, yalnızca 40.000 Euro'ya mal olmuştu, İnsan Genomu Projesi'ne akıtılan milyarlarca dolarla kıyaslandığında deve de kulak kalır.

Hayır, kamuoyunu etkilemek için uğraşan bir medyanın bilimin yanında yer almasının artık hiçbir gerekçesi yoktur. Kavgalar edildi, projeler uygulandı ve hayata geçirilen görüşler bilimsel ana akım haline geldi. Kahramanlardan bazılarınun ara sıra neredeyse umutsuzca yeniden tartışmaya açma çabalarına rağmen, yeni bin yılın başlangıcından kısa süre sonra topluma hâkim olan heyecan hali artık kesinlikle baş göstermeyecek.

Basındaki bu sessizliğin gerçekte bambaşka bir nedeni daha olabilirdi. Şu anda karşı karşıya olduğumuz canlıların hücrelerindeki süreçlerin hayal edilemeyen karmaşıklığı, herhangi bir basit anlatım veya gösterim açısından zehirdir. "Bilmem ne geni için" yapılan anlaşılması zor şu sevilen detaylı listeyle işin bitmediği açıkça anlaşılmıştır.²¹

2008 yılında, Berlin'de 20. Uluslararası Genetik Kongresi, 2000'den fazla katılımcıyla büyük bir bilimsel etkinlik olarak gerçekleştirildiğinde, basın yalnızca iki konuya ilgi göstermişti. Bunlardan birincisi pluripotent (yani farklı hücre tiplerine dönüşme yeteneğine sahip) kök hücreler üzerinde yapılan araştırmaların güncel durumu ve her şeyden önce bunların vücudun kendi hücrelerinin yeniden programlanması yoluyla elde edilme olasılığının olup olmadığı; ikincisiyse Alman Genetik Derneği'nin bilimsel çalışmalarının Nazi geçmişine dair bir açıklama yapmasıydı. Gen laboratuvarının kapıları ardında yıllardır gerçekleştirilen bilimsel devrim hakkında

daha tek bir kelime bile okunmadı.²² Bununla birlikte kısa süre önce 21. yüzyılın en önemli bilimi olarak göklere çıkarılan bir bilim sadece farklı genom projelerinin bilgi ve bulgularıyla bocalamaktaydı.

Kriz, eğer böyle adlandırılacak olursa, tek bir rakamla ilişkilendirilebilir. Yüzyılın projesinin başlangıcında, 100.000 ila 140.000 insan geninin varlığından söz ediliyordu, sayılar o dönemde konuyla ilgili her biyoloji ders kitabından edinilebilecek ve özellikle farklı proteinlerin tahmini sayısına dayanıyordu. Ancak 23 insan kromozomunun birincisi tamamen dizilendikten sonra, araştırmacılar için epey sürpriz olsa da, bu sayının aşağı doğru büyük ölçüde düzeltilmesi icap etti.²³ Sonunda dizileme tamamlandığında sayı iyice azalmıştı: 26.000 gen; yani minik bir solucanda bulunanlardan biraz fazla ve farekulağı teresi adlı cılız bir bitkide bulunanlar kadar az sayıda gen. İnsan genlerinin sayısı daha da azaldı. 2007 yılında araştırmacılar²⁴ 21.000 rakamına ulaştılar. Bu kitabın basımından kısa süre önce yayımlanan en son analizler²⁵ sadece 19.042 genden bahsediyordu. Bu genlerin yüzde 80'inin fare genomunda karşılıkları bulunuyordu.

Az daha insanın seslenip, dur bir dakika, bu olamaz, yanlış saymış olmalısınız, diyesi geliyor. Ahlaki ve etik üstünlüğü zaten aklımızdan çıkarmıştık, şimdi bir de sayısal ve genetik olarak yabani otlar ve solucanlardan üstün olmadığımızı mı söyleyeceğiz? Yüzyıllar boyunca eşsiz karmaşıklığımızla övünüp durmuşuz, ama görünüşe bakılırsa bu karmaşıklık her nasılsa hem nicel olarak hem de genler ve onların sözde mutlak güçlerine dair medya abartısından sonra ilk kuşkulandırılması gereken yer olan genomda kanıtlanamamış. Genetik olarak insan açıkça sınıftan çok yığın olarak görülür. Bizi hayvanlar âleminde ayıran şey, dâhiyane genetik tasarımı-muz değil, bilakis eşi benzeri görülmemiş düşük gen yoğun-

luğu ve neredeyse inanılmaz miktardaki DNA fazlalığıdır. DNA'mızın yalnızca küçük bir kısmı proteinleri kodlamak için kullanılır, geri kalanı anlamsız genetik ıvır zıvırdan başka bir şey değildir. Çöp DNA, dolgu maddesi, bağlayıcı madde ve ayırıcılar. Genleri bulmayı bu kadar zorlaştıran şey, içinde saklandıkları o büyük hurda yığınıdır. Peer Gynt'in soğanın çekirdeğini araması gibi. Araştırmacılar yakından baktıkça, görüntü de bir o kadar bulanıklaşır. Genomda adeta baz baz belgelendiğini sandıkları insan unsuru, dizileme faaliyeti sırasında kaybolup gider. Genlerimizin çok büyük bir kısmını fareler ve şempanzelerle, hatta çoğunu yuvarlak solucanlarla ve meyve sinekleriyle paylaşıyoruz.

DNA dizilimimizin bizi insan yapan mucizeyi açıklamasını gerçekten hiç kimsenin, hatta uzmanların bile beklemediğini ileri sürmek yanlış olabilir. Geçmişe bakıldığında tam tersinin olduğu görülür. Genç James Watson, İkinci Dünya Savaşı'ndan kısa bir süre sonra Schrödinger'in kitaplarından çok etkilenip heyecanlanmıştı. Schrödinger "Hayat nedir?" sorusunun, genlerin nasıl inşa edildiği anlaşıldıktan sonra cevaplanabileceğine inanıyordu. Watson bu yapıyı aydınlatmaya karar verdi. Ve 1986'da, Amerikan Enerji Bakanlığı'nın bir toplantısında ilk kez insan genomunun dizilimi hakkında konuşulduğunda, Nobel Ödülü'yle de onurlandırılan Walter Gilbert yaptığı konuşmada Delphi'deki Apollo Tapınağı'nda yazılı ünlü "Kendini Tanı!" sözüne nihayet bir cevap bulmayı umduğunu söyledi.

"İnsan denen kitap" şimdi önümüzde açık duruyor, ancak kesinlikle birtakım eksiklikler var gibi görünüyor. Şu açık ve nettir: Araştırmacılar insan genomunda yüz binlerce hatta milyonlarca gen bulabilselerdi, bu, insanlığın kurtuluşu için

verilen sözün tutulabilmesi, genlerin etkisiz hale getirilmesi ve tasarlanması, ve şaşaayla bildirilen tüm tıbbi-bilimsel olağanüstü başarılar açısından çok daha iyi bir şey olurdu. DNA'daki harf dizisinde okunabilen şey ne kadar basitse, deşifre edilemeyenler de o kadar kafa karıştırıcı olsa gerek.

Polemikleri bırakıp, yanlış anlaşılmayı bertaraf etmek için şu tespiti yapmalıyız: İnsan DNA'sının (ve diğer genomların) dizilenmesi, büyük ve büyüleyici bir bilimsel başarıdır ve hiç şüphesiz, görünen o ki, durdurulamaz bilimsel bilgiye (kendini bilmeye ve tanımaya) giden yolumuzda gerekli ve mantıklı bir adımdır. Ama işte sadece budur, tek bir adımdır; bu proje tanıtılırken bize tekrar tekrar kabul ettirilmeye çalışıldığı gibi, bilimsel ve tıbbi sorunların tamamının çözümü değildir. Avustralyalı bilim tarihçisi Jan Sapp'a göre düşük insan geni sayısı, "İnsan Genomu Projesi'nin dayandığı en önemli bilimsel öncülle çalışmaktadır. Bu öncüle göre genler, proteinler ve kalıtsal hastalıklar arasında, DNA kodundaki kusurlu genleri algılayıp ayırmaya izin veren, bire bir doğrusal bir ilişki vardır."²⁶ Almanya'daki Federal İlaç Endüstrisi Birliği'nin CEO'su Bernd Wegener, eleştirisinde biraz daha da ileri gidiyor. *Berliner Tagesspiegel*'in bilim insanlarının halkı kandırıp kandırmadıkları sorusuna, "Geçmişte de olduğu gibi, daha önce tedavi edilemeyen hastalıkların en kısa sürede tedavisi için umut uyandırdığı gün gibi ortada. Oysa toplum yanlış bilgilendirilmektedir,"²⁷ cevabını vermiştir.

2008 yılındaki 20. Uluslararası Genetik Konferansı'nın sloganı olan "canlı sistemleri anlama" hedefi hâlâ çok uzak ve eski kesinlikler artık geçerli olmadığından, görüş koşulları da geçici olarak kötüleşti. Bir kez daha ve bu durumda da son derece çarpıcı bir şekilde, bir problemin çözümünün bir sürü yeni soruyu gündeme getirdiği görüldü. İnsan Genomu Projesi'nin sona ermesinden bu yana medyaya büyük ölçüde

sessizlik hâkim olsa da bilim laboratuvarları çalışmalarla dolup taşmaktadır. Hiç de azımsanamayacak kadar çok araştırmacı, deşifre etme işleminin büyük özen ve çaba gerektiren kısmının yapılmış olmasına ve halkın kapıldığı rahatsız edici heyecanın yatışmış olmasına sevindi. Böylece artık yeniden huzur içinde çalışılabilirlerdi ve gerçekten yapacak çok şey vardı. Fakat gergin ve bir o kadar da coşkulu bir iyimserlik atmosferiyle karışık bir belirsizlik hüküm sürüyor. Bilim insanlarının hızı ve ortaya koydukları sonuçlar nefes kesici.

Bilimin tam da DNA'nın sırlarını açığa çıkardığına inandığı bir anda, genetik ve biyolojinin bir dönüm noktasına doğru ilerlediğinin daha da belirginleşmesi, elbette bir ironidir. Bu aynı zamanda –ama tek başına değil– İnsan Genomu Projesi'nin doğrudan ya da dolaylı ve kısmen samsasyonel sonuçlarından kaynaklanmaktadır. İsveç'te yapılan Överkalix çalışmaları ve Carl von Linné'nin canavar bitkisinin de aralarında olduğu tamamen farklı nedenlerden dolayı, gün geçtikçe daha fazla bilim insanı "DNA kendi başına hikâyenin sadece yarısıdır" sonucuna varmaktadır.²⁸

Araştırmacıların çoğu bunun küçük bir anormallik olduğunu düşünürken, hikâyenin diğer yarısıyla ilgilenmeye başlayan Amerikalı gelişimsel genetikçi Carmen Sapienza'ya göre, "Genetiğin şimdiye kadar olan en ilginç dönemine giriyoruz. İnsan Genomu Projesi sadece bir başlangıçtı." Büyük olasılıkla "temel mekanizmalar" hâlâ keşfedilmeyi bekliyor.²⁹ Birkaç yıl öncesinde kendini dizileme robotlarıyla yapılan biyomedikal araştırmaların ön saflarında gören Craig Venter bile bugün itiraf etmek zorunda kalmıştır: "Geriye dönüp baktığımızda, o zamanlar genomun işleyişiyle ilgili varsayımlar öylesine saf ki, neredeyse utanç verici."³⁰

Laboratuvarlarda esen yeni rüzgâr, Alman enstitülerinde çalışan üç bilim insanının *Nature* dergisine yazdıkları ve her zamankinden daha büyük miktarda dizileme verisi karşısın-

da aşırı telaş ve coşkuya kapılmama uyarısında bulundukları bir mektupta ifade edilmiştir. Dizilimleri bilgisayar destekli veritabanlarında biriktirmek başka şey, onları anlamak başka şey, diyorlardı. “Yalnızca en radikal indirgemeciler, bir kişinin özüne, genomu şöyle dursun proteomu (proteinlerinin tamamı) deşifre edilmek suretiyle ulaşılabileceğini iddia edecektir.” Dış etkiler ve çevre görmezden gelinirse, sonunda, muhtemelen ortaya saçmalıktan başka bir şey çıkmayacaktır.³¹

New York Columbia Üniversitesi’nden gelişimsel genetikçi Timothy Bestor, *Scientific American*’a konuşurken, önümüzde akıl almaz ve beklenmedik olaylarla dolu koca bir “evren” var, ama biz “herhalde kördük” diyerek iç geçirecektir.³² Kalıtım ve evrim yoğun bir şekilde yeniden düşünülmelidir. Her zaman olduğu gibi, bu alanlarda temelde yeni şeyler ortaya çıkarsa, bunun doğa bilimlerinin sınırlarının çok ötesine geçen sonuçları olacaktır.

Peloriaya ve Överkalixli insanlara dönmeden önce, moleküler biyoloji teçhizatımızı, temel bir biyoloji kavramına, eleştirel bir bakış açısıyla bakarak genişletmeliyiz. Bu kavram çok önemli olmuştur ve 2009 yılında 100. doğum günü kutlanmıştır. Gen kavramına kendisine yakışır bir yıl dönümü kutlaması yapılmıştır. Zira bu kavramın gelecek doğum gününü görüp göremeyeceği şüphelidir. Bu gerçekleşirse, kutlama tamamen farklı bir görünüme bürünmüş olacaktır. Şimdi bile neredeyse tanınıyor.

Kutsal Kâse arayışında daima olduğu gibi: Çok tehlikeli bir kovalamacadan sonra nihayet Kâseyi ele geçirdiğinizi düşündüğünüzde, onun sahte olduğu ortaya çıkar. Ya da yer sarsılmaya başlar, duvarlar ve temeller çatlar, sıvalar ve taşlar düşer, sonuçta binanın tümü büyük bir gürültüyle çöker.

Gen ve Genom: Zarif Ama Şifreli Bir Depo

Gayet basit ve net: Bir gen, bir protein oluşturmak için gerekli bilgiyi içeren bir DNA parçasıdır. Bileşimini, sarmal şeklinde uzanan ve son derece karmaşık, üç boyutlu yapıların kıvrım kıvrım birbirine sarıldığı aminoasit zincirini, bu molekülü kesinlikle belli biyolojik görevler için uygun kılan karakteristik şekli bir kod belirler. Bir gen, bir protein; bu ilişki yıllarca böyle kabul edildi. Ah ne güzel günlermiş; her şey çok açık ve netmiş!

Peki, genom nedir? Sizlere 1976 yılından kalma, o zaman-ki üniversitelerde okutulan bir biyoloji kitabından aktarıyorum: “Günümüzde genom denilince, hücre çekirdeğinin kromozomlarında bulunan genlerin tamamı anlaşılır.” Bu tanım aşağı yukarı sizin bilgi düzeyinizi yansıtıyorsa –ki bundan ötürü kesinlikle utanmamalısınız– yeniden düşünüp fikrinizi değiştirmek zorunda kalacağınıza yemin edebilirim.

Bugün genom denilince, DNA aracılığıyla miras bırakılan genetik bilgilerin toplamı anlaşılır. Geçmişte olsaydı, bu iki tanım da pratikte hemen hemen aynı şeyi söylüyor olurdu, çünkü genel kaniye göre bilgi sadece genlerde bulunur. Ancak İnsan Genomu Projesi sayesinde, başlangıçta verilen tanıma göre, protein kodlayan genlerin genetik bilgimizin sadece küçük, hatta çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu

artık biliyoruz. Mevcut en son rakamlar yüzde 1,06 olduğunu gösteriyor.¹ O halde genom, bütün genlerin toplamından çok daha fazlasını ifade eder.

Yalnızca yüzde bir, genler hakkında koparılan onca gürültü patırtıdan sonra, genlere inanmak için bu rakamın tekrar tekrar yazılı olarak görülmesi gerekir. İnsan genomunun dizilenmek istenmesinin nedeni genlerdi, çünkü dizilimlerindeki değişikliklerin sayısız hastalığın sebebi olduğuna inanılıyordu. Genomumuzun yüzde 99'unu oluşturduğundan şimdi haberdar olduğumuz kalan kısmını, her nasılsa toplum nazarında kimse dikkate almamıştı. Tersine, daha önce eşi benzeri görülmemiş bir kibirle bilim insanları onu işe yaramaz ve hurda olarak, kısacası çöp DNA olarak göz ardı etmişlerdi (bkz. sf. 78 ve Bölüm 9). İlk gök bilimciler için gece gökyüzündeki tüm ışıkların parlak bir çöpten başka bir şey olmadığını, zoologlar içinse derin deniz yaşamının sadece bir tortudan ibaret olduğunu hayal edin.

Fakat hepsi bu kadar değil. Gen olarak tanımlanabilecek şeyin genel hatları o kadar belirsiz ve bulanık bir hale geldi ki, bu kavram baştan aşağı güncellenmeden anlamlı bir şekilde kullanılamaz oldu.² Tam da genom çağında bilim insanları tekrar sorgulamaya başladılar. Gerçekten gen nedir? Aslında, epeyce açıklığa kavuşturulması gerekiyormuş gibi görünmektedir. Bilim felsefecileri Karola Stotz (Indiana Üniversitesi) ve Paul Griffiths (Queensland Üniversitesi, Avustralya), 14 garip ama gerçek "genetik düzenlemeyi" bir araya getirdiler, bu düzenlemelerin içerdiği zorluklardan ve ortaya çıkan sorunlardan bazılarını aşağıda değinilecektir; düzenlemeyi 500 biyoloğun önüne koyarak, her defasında bir genle mi yoksa daha fazla genle mi ilişkili olduğunu sordular. Sonuç kolay anlaşılabilirlik ve açıklık bakımından tatmin ediciydi. Soru sorulanların yaklaşık yüzde 60'ı şevkle bir yanıtın

doğru olduğunu savunurken, yüzde 40'ı aynı kesinlikle diğerinin doğru olduğuna inanıyordu. Stotz ve Griffiths'in neredeyse hiç duymadığı tek bir tepki vardı: Bilmiyorum.³

Konunun uzmanı olmayan biri bunu duyunca, "hayır, olamaz" diye düşünebilir. Adeta zoologlar ve botanikçiler hayvan veya bitkinin ne olduğunu tartışıyormuş gibi hissine kapılır. Ne de olsa sonuçta bu konu modern biyolojinin imajını en çok etkileyen şeyle ilgilidir.

Ama sorun tam da burada yatmaktadır. Bir gen sadece bir şey, bir nesne değildir, o kadar küçük olmasa, sanki insanın kolayca eline alabileceği veya bir pensin çelik dilleri arasına sıkıştırılabileceği derli toplu bir şeymiş gibi gelebilirdi. Bilim tarihçisi Raphael Falk, "Gen ne kesintili ne de sürekli" diye yazmıştır. "Ne sabit bir konumu ne de açıkça tanımlanmış bir işlevi vardır. Hatta sabit bir dizilimi ya da belirli sınırları bile yoktur."⁴ Bu söylendiğinde yıl 1986'ydı, yani İnsan Genomu Projesi'nin başlamasından dört yıl önceydi. Günümüzde durum daha da karmaşık hale geldi. Sorun, 100 yıllık bir terminolojiyi 21. yüzyılın bilgisiyle bağdaştırmaktan geçmektedir.

Bir geni kavrayışımızda insanın aklını kurcalayan şey, her şeyi altüst eden tek bir keşif değil, aksine son zamanlarda büyük bir heyelana dönüşen yavaş bir erozyon süreciydi. Yeni araştırma sonuçları, bilim insanlarını sürekli yapmış oldukları tanımları güncel bilgilere uyarlamaya zorladı.

Doğrusunu söylemek gerekirse, sadece birkaç yıl daha eskiye dayansa bile genetik genden önce de vardı. 1905'te kalıtımın öğretilmesi için genetik kavramını ilk kullanan İngiliz William Bateson'du, Danimarkalı botanikçi Wilhelm Johannsen dört yıl sonra kalıtım birimleri için gen sözcüğünü

türetti. Elbette temelinde yatan düşünce Gregor Mendel'in Brno'daki manastır bahçesinde yaptığı melezleme deneylerinde, bitkilerin belirli özelliklerinin birbirinden ayrı ve bağımsız olarak miras alındığını gösteren ve daha birkaç yıl önce yeniden keşfedilen çalışmalarına dayanıyordu.

Kısa süre sonra laboratuvarlarda her türden küçük kaplar birikmeye başladı, içlerinde sadece iki milimetre büyüklüğünde minik sinekler uçuşuyordu. Genetikçiler, kara karınlı sirke sineği *Drosophila melanogaster*'e olan aşklarını keşfetmişlerdi. Bazıları onlara sirke sineği yerine meyve sineği diyor (fakat işte buyurun size terminolojik yanlışlık: *Tephritidae* familyasından olan meyve sinekleri de vardır ve bunlar farklı görünür). En önemlisi, sadece iki hafta içinde sayıları 400'e varan yavru üretebilen bu küçük sinek sayesinde, genlerin bir ipteki inciler gibi doğrusal bir şekilde dizildiği keşfedildi; bu, çoğu insanın zihninde bugüne kadar az çok değişmeden kalmış bir düşüncedir. O günlerde bilinen her genin, doğrusal bir yapı içinde belli bir yer işgal ettiği ilk gen haritaları oluşturuldu. 1920'lerin sonlarına kadar bu yapıların hücre bölünmesi sırasında görünür hale gelen kromozomlarla özdeş olduğu anlaşılmamıştı.

George Beadle ve Edward Tatum, on yıl sonra Stanford'da civık mantarlarla deney yaparlarken, genlerdeki mutasyonların bazı metabolik yolaklarda kayıplara yol açtığını fark ettiler. Bundan hareketle 1941 yılında, meşhur "bir gen bir enzim" hipotezini geliştirdiler; bu tasarım, nesiller boyu öğrencilerin zaman zaman güncellenmiş şekliyle öğrendikleri tasarımıdır. O zamanlar, bu bağlantının tam olarak nasıl ifade edileceği ve genlerin hangi maddeden oluştuğu henüz belli değildi, ancak ilk defa kalıtım birimleri hücrenin biyokimyasıyla ilişkilendirilmişti.⁵ Genler protein inşa planlarına dönüştüler.

Sonra büyük moleküler biyoloji yılları başladı. DNA, genetik bilginin taşıyıcısı olarak tanımlandı, öte yandan Watson ve Crick de yapısını betimlediler. Artık dev molekülün nasıl yapılandırıldığını, nasıl kopyalandığını ve kopyalama hatalarının nasıl mutasyonlara yol açtığını anladık. Genetik kod deşifre edildi: DNA'nın üç bazdan oluşan bir dizisi (bir baz üçlüsü), oluşturulacak proteinin belirli bir aminoasidini temsil eder. Böylece AAA baz dizilimi, lizin adlı aminoasidi kodlarken, GAC ise asparagini belirtir. Bazı üçlüler durdurma sinyalleri koyar.

1960'lı yıllarda büyük DNA'nın küçük kardeşi RNA devreye girdi ve moleküler biyolojinin belli başlı dogması da şekillenmeye başladı. DNA baz diziliminde bulunan bilgi, mesajcı RNA'ya (mRNA) aktarılır (transkripsiyon), bu bilgi tekrar bir protein molekülünün aminoasit zincirine dönüştürülür. Bilgi DNA'dan RNA'ya, oradan da proteine taşınır, asla tersi yönde bilgi akışı olmaz. Genomu RNA olan ve önce DNA'ya geri çevrilmesi gereken retrovirüsler (örneğin HIV) gibi bilinen istisnalar kuralı doğrulamıştır.

Bütün bunlar, genlerin yapısı ve işleyiş tarzı hakkındaki bilgileri netleştiriyordu; bir genin derli toplu, tutarlı ve diğer genlerden ayrı bir şey olduğu düşüncesi bu yüzden hiç sorgulanmadı. Bir baz dizisi biçimindeki gen, ayrıca DNA'nın sadece belirli bir bölümünü oluşturuyor ve bir proteinin aminoasit zincirini şifreliyordu.

Ancak kısa süre sonra, işleyen bir genin bu kadar basit bir şey olmadığı anlaşıldı. Genler her vücut hücresinde ve her zaman aynı şekilde aktif değildir. Yalnızca belirli dokularda ve belli gelişim aşamalarında çalışmalarına ihtiyaç duyulur, ayrıca içeriden ve dışarıdan gelen gereksinimler, belirli bir

gen ürününün bazen daha fazla, bazen de daha az sentezlenmesini zorunlu kılar. Bu nedenle genlerin regüle edilmesi, yani işleyişlerinin düzenlenmesi gerekir ve basit bir açma-kapama düğmesiyle bu yapılamaz. Zaten ekonomik nedenlerden ötürü, gen aktivitesi, ilgili gereksinimlere olabildiğince tam uyum sağlamak zorundadır. Başka türlü bilgi karmaşasına ve israfa yol açar, hiçbir organizma bunun üstesinden gelemeydi. İki Fransız araştırmacı Jacob ve Monod, 1961 yılında E. Coli bakterisi (koli basili) üzerinde yaptıkları meşhur çalışmalarıyla bir ilki gerçekleştirdiler ve bir sürü başka çalışma bunu izledi. En son İnsan Genomu Projesi'nden beri şaşılacak kadar az sayıda genimiz ortaya çıkarıldığından, gen aktivitesinin düzenlenmesi, moleküler genetiğin belki de en temel sorunlarından biri haline geldi. Eski yapı planı doğru ise, insan ya da fare gibi çok karmaşık bir yapı nasıl sadece 19.000 genden meydana gelmiş olabilirdi? Genom öncesi dönemde bunun kulağa nasıl geldiğini Nobel ödüllü François Jacob 1970 yılında şöyle yazmıştır: "Tüm büyüme planı, gerçekleştirilecek tüm operasyonlar dizisi, sentezlerin sırası, yeri ve koordinasyonları, bunların hepsi nükleik asit mesajında yazılıdır."⁶ Çok ince bir gen kitapçığına bu kadar çok maddenin sığması mümkün görünmez. Öyle ki geriye dönüp bakıldığında hatta şöyle denilebilir: Başlangıçta tahmin edilen 100.000 veya 140.000 gen bile, tek başına bu iş yükü altında ezilirdi.

Homo sapiens'in, genomu insanlardan daha fazla gen içeren fare veya farekulağı terasinden daha karmaşık bir canlı olduğundan şüphe edilemeyeceğine göre, Kutsal Kâse, gerçekten bir düzenleyici mekanizmalar ağında, bir veya birçok başka düzeyde bulunmalıdır, bu ağın karmaşıklığı ve esnekliği birkaç yıl öncesine kadar mümkün olduğu düşünülen her şeyi gölgede bırakmaktadır.

Uzun süre önce henüz bütün genomların dizilenmesi bile düşünülemezken, araştırmacılar düzenleyici (regülatör) etkilere sahip, sürekli artan sayıda DNA dizisiyle karşılaşmışlardı. Her genin temel bileşeni promotör yani başlatıcı denilen birimdir, DNA üzerinde, kodlayıcı dizinin hemen önünde –veya yakın zamanda öğrenildiği üzere hemen ardında– yer alır. Bu genin ifadesini (yani gen ekspresyonunu) etkileyen bir dizi molekül için kenetlenme noktalarına sahip bir tür kontrol merkezi görevi görür. Burada promotör genlerin diziliminde transkripsiyonu sağlayan enzim, DNA dizisinin RNA'ya çevrilmesini sağlar. Promotörler çok çeşitli şekillerde olabildikleri gibi farklı farklı parçalara da ayrılabilir ve bu nedenle, dizili DNA bölümlerinde bile tanımlanması kolay değildir. Sonuçta, bunlar şifreleme dizilerinin görece yakınlıklarında yer alırken, hızlandırıcılar (enhancers) gibi başka düzenleyici öğeler, binlerce baz çifti uzakta, muhtemelen tamamen farklı genlerin hemen yakınında bulunabilirler. Promotörler DNA ipliğinin karmaşık üç boyutlu katlanışından dolayı, hücredeki gen promotörüyle gerçi hâlâ mekânsal olarak yakın ilişki içinde bulunurlar, ancak kompakt, tutarlı bir gen yapısı kavramı ilk olarak bu bulgularla zedelenmiştir.

Bir genin kodlayıcı dizilerinin hemen önünde ve arkasında, RNA'ya çevrilen ancak proteinlerin aminoasit zincirine dönüştürülmeyen ve UTR (*Untranslated Regions*), yani çevrilmemiş bölgeler olarak adlandırılan, düzenleyici işlevi gören moleküllere başka önemli temas noktaları içeren birkaç bin baz çifti uzunluğunda bölümler bulunmuştur. Öte yandan, genler arasındaki uzun DNA kollarının hiçbir işlevi yok gibi görünüyordu, sanki çöp veya hurda yığınıymış gibiydiler. Sadece tümüyle genomun yapısı değil, aynı zamanda genlerin yapısı da gittikçe daha karmaşılaşmıştı: Şifreleyen ve şifrelemeyen bölümler içeriyordu, RNA'ya çev-

rilen bölümler olduğu gibi, sadece düzenleyici görevi gören başka bölümler vardı ve hepsi de derli toplu, tek parça değil, tersine DNA'nın daha büyük bölümlerine dağılabilen farklı modüller şeklindeydiler. Her gen adeta bir tür karmaşık giriş maskesine sahiptir, bu maskeler hücrenin durumunu, diğer genlerin aktivitesini ve çeşitli sinyal vericilerin varlığını veya yokluğunu sorgulamak için kullanılır. Genlerin bu duyargaları genom içinde nereye kadar uzanır? Bir gen nerede başlar ve nerede biter?

1977 yılında protein kodlayan DNA bölümlerinin asla bir-biriyle uyumlu ve düzgün baz dizileri olarak değil de intron denen uzun, kodlamayan dizilerle kesintiye uğramış halde bulunduğu keşfedilmesi geleneksel gen kavramı için çok daha büyük bir zorluğa dönüştü. İntronlar kodlama dizileri olan ekzonlarla birlikte transkripsiyon sırasında RNA'ya çevrilir. Ancak daha sonra özel bir enzim kompleksi onları transkriptten (kopyalamadan) keser ve kodlayıcı küçük RNA parçacıklarını birleştirir, bu işlem ekleme olarak bilinir.

Bugün, özellikle omurgalıların, diğer hayvanlara kıyasla alışılmadık biçimde çok sayıda ve uzun intronlara sahip olduğunu biliyoruz, oysa kodlama ekzonlarının boyutu, örneğin insanlarda ve yuvarlak kurtlarda neredeyse hiç farklılık göstermez. İntronlar, belirgin biçimde ekzonlardan daha uzundur. Ekzonlar, insanlarda ortalama 151 baz çifti içerirken, 4.847 baz çifti içeren intronlar otuz kat daha uzundur.⁷ İnsan genlerinde bulunan en büyük intronlar, yarım milyondan fazla baz çifti içerir. Hoşumuza gitsin ya da gitmesin: Hem genlerin içinde hem de genler arasında çok büyük miktarda çöp DNA içeriği bulunması kendimize özgü en önemli ayırt edici özelliklerimizden biridir (bkz. Bölüm 9).⁸

Sonuçta, ekleme-birleştirme enziminin farklı dizileri keser ve onları birbirine bağlarken parçaların dizilişini değiştir-mesi suretiyle bir ve aynı RNA transkriptinden birçok farklı protein molekülünün meydana gelebileceği keşfedildiğinde, eski gen kavramı temelde artık sürdürülemezdi. Bir gen ne birbiriyle uyumlu bir bütündür ne de sadece tek bir proteini kodlar, çünkü alternatif kesip-birleştirme (alternatif sıçrama olarak da bilinir) denilen şey bir istisnadan ziyade kural gibidir. Tavuk kulağının kıl hücrelerinde aktif olan tek bir gen, en az 576 farklı protein varyantına yol açar. Farelerde ve insanlarda buna karşılık gelen genler daha da fazlasını üretebilir. Bu ekleme işlemlerinin nasıl yönetildiği bilinmemektedir.⁹

İnsan kaynağından bir örnek, birtakım karmaşıklık ve zorluklar bir araya geldiğinde, genlerin nasıl karışık, insanı şaşırtan devlere dönüşebileceğini gösterir. Distrofin geni, mutasyona uğramış bir formda, duchenne tipi musküler distrofiye neden olduğu için yoğun araştırma konusu olmuştur. İki milyondan fazla baz çifti uzunluğuyla, ne de olsa bilinen en büyük insan genlerinden biridir. Genin olağanüstü formatı sonuçta 78 introndan kaynaklanmaz. Ayrıca gen, bazıları genin dışında, bazılarıysa içinde bulunan ve her biri farklı bir dokudan sorumlu en az yedi alternatif promotör içerir. Örneğin, genin dışında yer alan üç promotör sadece serebral kortekste, kaslarda veya beyincikte aktiftir ve her defasında biraz değiştirilmiş gen ürünleri meydana getirir.¹⁰ “Bir gen bir enzim” geçmişte kaldı.

Alternatif birleştirmelerin ve genom boyunca dağılmış çok sayıda düzenleyicinin olduğu bir donanımın klasik gen kavramının bir parçası olmayıp gen normalliğinin bir parçası olduğundan uzun zamandır artık kuşku duyulamamaktadır. Peki ya aşağıdakilere ne diyorsunuz? İşte size kronolojik sırayla son on yılın araştırma sonuçlarından küçük bir seçki:¹¹

- Sıçrayan genler, DNA çift sarmalı içindeki yerlerini değiştirebilir. (1948)

- Proteinlerin bağımsız bölünmesinden çok sayıda yeni fonksiyonel ürün ortaya çıkabilir. Bu proteinlerin başlangıcı ve sonu bu nedenle genetik kod tarafından belirlenmez. (1975)

- Genler örtüşebilir, böylelikle aynı dizi iki farklı gen ürünü için kullanılır. (1977)

- Anne-babadan yumurta hücresi yoluyla geçen bir haberci RNA, DNA'ya geri çevrilebilir ve kişinin kendi genomuna (retrogen olarak adlandırılır) yerleştirilebilir. (1980)

- Tam genler, başka genlerin intronlarında bulunabilir. (1986)

- RNA transkripti daha sonra enzimler tarafından değiştirilebilir, dolayısıyla artık DNA dizisine karşılık gelmez. (1988)

- Aynı genden, zıt DNA ipliklerinden ve hatta farklı kromozomlardan kaynaklanan RNA transkriptleri, yeni RNA molekülleri ve dolayısıyla yeni protein şablonları oluşturmak için kaynaşabilir. (1986, 2000)

Burada söz konusu olan, kuralların istisnaları mıdır? Denenmiş, test edilmiş kavramları bir kenara atmadan böylesine karmaşık sistemlerde yaşanmak zorunda kalınan saçmalıklar mıdır? Yoksa burada sadece buzdağının tepesi mi görünmektedir? 2007 yılında bir yazar grubuyla ortaklaşa *Genome Research* dergisine gen kavramına dair kapsamlı bir analiz sunan, Yale Üniversitesi'nden Mark Gerstein şöyle yazmıştır: "Genlerin çok karmaşık bir sürü yönü vardı. Ancak bu karmaşıklığın çoğu, belirli bir ölçüde saklandı ve bir genin temel tanımını gerçekten de etkilemedi."¹² Ayrıca bilimin belirli bir eylemsizliğe sahip olduğu gerçeği yeni bir şey değildir, ancak şaşırtıcı olansa uzman çevrelerde onlarca

yıldır sineye çekilen bu şüphelerin ve tartışmaların neredeyse hiçbirinin kamuoyuna yansımamasıdır. Bunun yerine, uzun süredir içeride tartışılan, basit bir gen merkezli dünya görüşü yüksek sesle dile getirildi (ya da bu görüşün yayılmasına göz yumuldu).

Kısa süre önce Sequence Ontology Consortium'dan (Dizilim Ontolojisi Konsorsiyumu) 25 bilim insanı farklı genomların karşılaştırılmasını kolaylaştıracak belirli tanım ve özellikleri kararlaştırmak için yakın zamanda bir araya geldiğinde, asıl çalışmadan önce gen teriminin tanımı konusunda iki gün süren, ateşli bir tartışma yaşandı. ("Herkes birbirine bağırıyordu.") Nihayet şu metin üzerinde anlaşmaya varıldı; tanımdaki eski güzel geni yeniden bulmak isteyin bakalım: Gen, "bir kalıtım birimine karşılık gelen genom dizisinin yeri tespit edilebilir bir bölgesidir, bu bölge sırasıyla düzenleyici bölgeler, transkripsiyonu yapılan bölgeler ve/veya diğer fonksiyonel dizin bölgeleriyle ilişkilidir."¹³

Bir şey tüm çıplaklığıyla ortadadır: Genin kullanışı ve bilimin dar sınırlarının ötesinde anlaşılır bir tanımını bulmak için sadece kapasitemizi aşan sınırları zorlamakla kalmıyoruz, aynı zamanda son yıllarda hatta onlarca yıldır "yaşamın kitabı" olarak durmadan vurgulanan DNA resminin artık kullanılamaz olduğunu yani modasının geçtiğini görüyoruz. Ancak inşa ve yapı olarak günümüzdeki genom fikriyle kabaca karşılaştırılabilecek bir metin şimdiye dek hiç yazılmadı; yazılmaya kalkışlsa da bu tamamen anlaşılmaz ve okunamaz bir metin olur, aynı zamanda kesinlikle iki boyutlu bir kâğıda da sığdırılamazdı. Sonuçta rahat ve keyifli bir okuma deneyimi vaat ettiği ve son derece kolay anlaşılır bir dünya görüşü sunduğu izlenimini yarattığı için bu görüntüyü unutmak zor olsa da, canlı sistemlerin nasıl çalıştığını anlamak istiyorsak onu aklımızdan çıkarmalıyız.

Bilim insanlarının canlıların genomlarında basit yemek tarifleriyle ya da inşaat talimatlarıyla değil de neredeyse akıl almaz bir karmaşıklıkla karşılaşmaları rahatlatıcı ve sevindirici de değil mi?

Uluslararası araştırmacılar topluluğu sürprizlere alışık olmasına ve 2005-2006 yıllarında yayımlanan bazı araştırmalar, daha başka beklenmedik keşiflerin ortaya çıkmasının yakın olduğunu işaret etmesine rağmen, İnsan Genomu Projesi'nden sonra gelen en önemli araştırma projelerinden biri olan ENCODE'un 2007 yılında bildirdiği şey uzman çevrelere adeta bir bomba gibi düştü ve artık gizlenemiyor.¹⁴ Yukarıda saydığımız karmaşıklık ve güçlüklerde birtakım istisnalarla değil, gerçekten de akla hayale gelmedik büyüklükte bir buz dağıyla uğraşmak zorunda olduğumuz kesin.

Dünyanın her yerinden 35 araştırma ekibi, başlangıçta insan genomunun yüzde birinde, yani 30 milyon baz çifti üzerinde, işlevsel DNA öğelerinin kesin bir envanterini yapmak için yola çıktı. Bununla birlikte protein kodlayan dizilerden oluşan bu yüzde bir, iyi bir yüzde değildi, erkek Y kromozomu dışında 23 insan kromozomunun tamamından gelen 44 bölge, ENCODE araştırmacılarının çok sayıda deneysel ve bilgisayar destekli yöntemi kapsamlı bir pilot aşamada test etmeleri için "yeterince büyük ve çeşit içeren bir seçimdi."¹⁵ Araştırmacılar bu bölgelerin yaklaşık üçte birine dair önemli biyolojik bilgilere sahiptiler. Geri kalanı rastgele seçilmişti. Önümüzdeki yıllarda genomun tamamı dikkatlice incelenecektir. Amaç bir *DNA Elementleri Ansiklopedisi* (ENCODE) oluşturmaktır. Ya da başka bir deyişle: Dizilenmiş insan genomunda gerçekten ne vardır? İşlevsel öğeler nelerdir ve nasıl dağılmıştır?

Böylesine derinlemesine incelemeler yapılmasının gerekli-liği, araştırmacıların çalışmak zorunda olduğu devasa ve son derece monoton veri setlerinin doğasından kaynaklanmak-tadır. İster insan ister fare, sinek veya yuvarlak kurt olsun, çeşitli genom projeleri başlangıçta aynı dört harften oluşan sonsuz zincirlerden başka bir şey sağlamamıştır.

Her biri 500 sayfa, nokta, virgül, büyük ve küçük harf, boşluklar, paragraflar, başlıklar, bölümler ve italik veya kalın vurgular olmadan yalnızca A, T, C ve G harfleri içeren 3000 ciltlik insan genomu kitabını hayal edin. Bunun yanı sıra şempanze, ornitorenk, köpek, fare ve diğer tüm dizilim kurbanlarına ait aynı büyüklükte kitapların oluşturduğu bir kütüphane. Binlerce cildin hiçbirinde açıklayıcı bir ek yoktur. Sözlük yok, dizin yok, içindekiler tablosu yok. Her cilt, hemen hemen her sayfa ilk bakışta aynı görünüyor. Bir tür dizilim teröristliği yapan biri, genom kütüphanesindeki deşifre edilmiş tüm genomların henüz etiketlenmemiş cilt-lerini alt üst edip bozsa, onları tekrar hayvan türlerine göre ayırıp doğru düzgün sıraya koymak ileri teknoloji desteği olmadan mümkün olmazdı.

Genom çağı bu nedenle ancak bilgisayar çağından sonra başlayabilmiştir. Verimli çalışan güçlü bilgisayarların yar-dımı olmadan bu tek tip veri okyanusunda, bırakın tek tek elementleri tanımlamayı ve bunların başını sonunu bulmayı, yönünüzü bulmaya çalışmanın bile anlamsız olduğu orta-dadır. Bilgisayar olmadan ne diziler elde edilebilirdi ne de yeteri kadar hızlı bir değerlendirme düşünülebilirdi. İnsan genlerinin çoğu, bilinen genlere benzerlikleriyle veya karmaşık istatistiksel analizlerle tanımlandığı için; bu da yukarıda belirtilen zorluklar bir yana, tam olarak sayılarının neden bugüne kadar tespit edilemediğini bir kez daha açıklar. Aynı

şey, daha büyük ölçüde genomun yüzde 99'unda gizlenmiş, protein kodlamayan diğer DNA elementleri için de geçerlidir. Biz ne kadar çok bilirsek, veritabanları ne kadar dolu olursa, arama da o kadar kolaylaşır. Ancak, araştırmacıların insan genomundaki tüm elementlerin eksiksiz bir haritasına sahip olması uzun zaman alacak.

DNA bileşenlerinin tanımlanması ve sınırlandırılması zaten zorken, bir de onlara işlev yüklemek çok daha zordur. ENCODE projesi de bu hedeften oldukça uzaktır, ancak incelenen 44 DNA parçası için şu anda ayrıntılı bir harita mevcuttur, bu harita çıplak dizinin tek düzeliğinden çok daha fazla ayrıntıyı ortaya çıkarır. Çok sayıda yeni düzenleyici elementin bulunabilmesi belki de en büyük sürpriz değildir. Harfi harfine her yerde, genlerin önünde ve arkasında, dışında ve içinde, ilk önce ekzonlarda ve intronlarda bulunmuş ve genin tamamına dağılmışlardır. Öte yandan, DNA dizisinin RNA'ya çevrilmesi için yüzlerce yeni başlangıç noktası beklenmedik yerlerde bulundukları için şaşkınlık yaratmıştı.

Büyük olasılıkla bununla bağlantılı olarak, transkriptomların analizinden kaynaklanan en büyük şaşkınlık, ENCODE Projesi'nin odak noktalarından birinde yer alır. Birden –om'lar kadar bu –om'ların bilimleri olan, genomik, epigenomik ve proteomik gibi sonu –omik'le biten bilimler ortaya çıktı. Bunlardan bazılarını daha sonra değinilecektir.

Transkriptom denilince belli bir zamanda DNA transkripsiyonundan meydana gelen, bir hücrenin tüm RNA moleküllerinin toplamı anlaşılır. Klasik görüşe göre, en iyi ihtimalle, incelenen ENCODE bölgelerinde (artı kodlamayan bazı RNA'larda, bkz. Bölüm 13) gizlenmiş olan tam genlerin kopyalarının bulunması gerekir. Tüm genomda olduğu gibi, gen transkriptleri dizilerin sadece bir kısmını oluşturuyordu. Bunun yerine, DNA'nın sadece yüzde birinin değil, yüzde

74 ila yüzde 93'ünün RNA'ya kopyalandığı ortaya çıktı. Beş bazdan dördü en az bir RNA transkriptine çevrilmişti. Yani çok, çok fazla çöp aktarılmış olmalıydı.

Gerçekten de bunlar nasıl RNA transkriptiydi öyle! Hiç de azımsanamayacak kadar çoğu, kısmen veya tamamen, bu genlerin arasında bulunan ve tahminen işlevsiz dizilerle ve sarkan uzun uçlarla birlikte, dizilimde birbirini takip eden birçok gen içeriyordu. Tersine, aynı veya karşılıklı DNA zincirinin protein genleriyle örtüşen birçok kodlama yapmayan RNA vardı. Pek çok gen transkriptinde çok uzak genom bölgelerinden gelen başka genlerin parçaları bulundu; hatta bunlara ilişkin düzenleyici diziler başka kromozomlarda da bulundu. Sonuçta bilinen genlerle hiçbir ilgisi olmayan çok sayıda RNA arta kaldı. ENCODE araştırmacılarına göre onlara “açık-seçik bir biyolojik rol” atamak zordu.

Başlangıçta sistemden eser yoktur. Buna karşın parçalayıcı enzimlerin yapacak bir sürü işi vardır, bu transkript karışıklığından başka şeylerin yanı sıra faydalı protein şablonları oluşturmak zorundadırlar. Özdeş RNA moleküllerinde, tek tek DNA genlerinin son derece iyi sıralanmış, yığınla transkripsiyonu, sadece araştırmacıların hayal ettiği bir şey miydi?

ENCODE'a katılan Kaliforniyalı biyoteknoloji şirketi Affymetrix'ten Thomas Gingeras, “Gen dizilimlerinin fiziksel sınırları ve genomik organizasyonu çözülmeye başlıyor” diyordu.¹⁶ Projenin sonuçları, daha iki yıl önce, kendi araştırmalarının ortaya koyduğu şeyi doğruluyordu.¹⁷ Gingeras'ın ekibi, iyi tanımlanmış moleküller yerine, bileşenleri hem genomun farklı bölgelerinden hem de DNA'nın her iki zincirinden gelen, ayrıca birçok yönden örtüşen farklı uzunluklarda çok sayıda RNA tespit etmişti. Gingeras'ın Barselona'daki Genom Regülasyon Merkezi'nde çalışan, ENCODE'dan İspanyol

meslektaşı Roderic Guigo, “Kesintili genler yok olmaya başlıyor” diyordu. “Transkriptlerde bir süreklilik var.”¹⁸

Genom bir süreklilik midir? Bundan daha devrimcisi gelemezdi. DNA’da zaten tam tek tip düzende olmayan şey, transkript (ya da kopya) olarak şeklini tamamen kaybetmiş gibi görünür. Neredeyse yirmi yıl önce insan genlerinin tamamını tanımlamak ve sıralamak için başlatılmış olan İnsan Genomu Projesi, sonunda büyük ölçüde genlerin sahip oldukları iktidarı yitirmelerine yol açsaydı, bu bilim tarihinde tuhaf bir sıçrama olurdu.

Aralarında Thomas Gingeras’ın da olduğu bazı araştırmacılar, umutsuz kurtarma girişimlerinden vazgeçerek, genin huzur içinde ölüme terk edilmesini veya sınırlı bir kapsamda, örneğin bir protein geni olarak ona hak ettiği himayenin sağlanmasını savunuyorlardı. Diğerleri, internette *Sandwalk. Strolling with a skeptical biochemist* (Kumda Yürüyüş. Şüpheli bir biyokimyacıyla dolaşmak) başlığı altında ağır eleştiriler içeren bir blog yayımlayan Toronto Üniversitesi’nden Kanadalı biyokimyacı Laurence Moran gibi pragmatik bir yol tercih ettiler. Bir genin tam olarak bir protein mi yoksa dolaylı alternatif birleştirmeler (sıçramalar) yoluyla birden fazla protein mi kodladığına, yolun DNA dizisinden RNA vasıtasıyla proteine mi götürdüğü yoksa RNA transkriptinde mi son bulduğuna bakılmaksızın, Moran (ve diğerleri) için gen ürününün biyolojik bir işlevi yerine getirmesi son derece önemlidir. Gerçi, tüm olasılıkların hesaba katılmadığını kendisinin de kabul ettiği dar tanım önerisine göre, “Bir gen, işlevsel bir ürün üretmek için kopyalanan bir DNA dizisidir.” Gene ait düzenleyici diziler bu tanımın dışında bırakılmıştır, çünkü gen tek tek parçalara yani bileşenlere ayrılmaz, ayrıca bir başlangıcı ve sonu vardır. Bu kitapta gen kelimesi bu anlamda kullanılmaktadır.¹⁹

Bütün bu bilinmeyen işlevlerin transkriptlerinin arkasında neler gizlidir? DNA hurdalığı RNA hurdalığına mı dönüşmüştür? Hücreler böylesine yararsız bir uğraşla zaman geçirdiğine göre, ellerinde çok fazla kaynak olduğunu mu düşünmeliyiz?

Laurence Moran “ENCODE sonrası gen nedir?” başlıklı yazısında, “Bu, insan genomundaki gen ifadesinin gerçek resmini yansıtıyorsa, moleküler biyoloji ve evrimsel biyolojiyle ilgili bilgilerimizi yeniden gözden geçirip iyice düşünmeyi de zorunlu kılacaktır. Öte yandan; bu, büyük ölçüde, yapay bir şeyse, o zaman devrim olmuyor demektir,”²⁰ diye yazmıştır. Laurence Moran’a göre, biyolojik bir işlev kanıtlanana kadar, bilinmeyen RNA’lar, hücrede muhtemelen ancak kısacık ömrü olan anlamsız kimyasal işlemlerden başka bir şey değildir. Belki karmaşık transkripsiyon cihazı, işini şimdiye kadar düşünülenenden çok daha kaba hatlarıyla yapıyor. RNA transkriptleri de daha sonra sadece son rötüşları yapıyordur.

Adı ENCODE’nin bitmek bilmeyen yazarlar listesinin en tepesinde yer alan ve İngiltere, Hinxton’daki Avrupa Biyoinformatik Enstitüsü’nde, ENCODE’ye katılan 300 araştırmacıyı koordine etmekten büyük bir onur ve memnuniyet duyan genç bilim insanı Ewan Birney de, “Bu transkriptlerden bazılarının düpedüz çıldırmış bir polimerazın, yani kopalamadan sorumlu bir enzimin sonucu olabileceğini” kabul eder.²¹ O halde bu transkriptler gerçekten yapay olabilir, ama en azından bir kısmının yapay olması pek olası değildir.

Çünkü dünya çapındaki ENCODE ekibinin bir başka araştırma yaklaşımı özellikle heyecan yaratmıştı: Başka canlıların, her şeyden önce omurgalı akrabalarımızın genomlarındaki ortolog DNA denilen benzer bölgelerle yapılan karşılaştırma.

Kural olarak böyle bir karşılaştırma dizilimlerin değiştiğini ortaya koymuştur. Karşılaştırılan türler filogenetik geçmişlerinde birbirlerinden ne kadar uzak olursa ya da, başka bir deyişle, iki gelişim çizgisi ne kadar uzun zaman önce birbirinden ayrılmışsa, bu değişimler de o kadar büyük olur. Son ortak ataları birkaç milyon yıl önce yaşamış olan insanlar ile şempanzeler gibi yakın akraba iki türün ortolog dizilimlerinin, bundan dolayı, gelişim hatları on milyonlarca yıl önce ayrılmış olan insanlar ve fareler gibi daha uzak akrabalara göre önemli ölçüde daha küçük sapmalar göstermesi beklenir.

Bununla birlikte istisnalar vardır. Uzun süre korunmuş ve neredeyse hiç değişmemiş dizilimler istisnadır. Açıktır ki, bunlar genomun özellikle hassas alanlarıdır, burada seçim ya çok az değişikliğe izin verir ya da hiç izin vermez ve taşıyıcılarını ortadan kaldırır. Diziler evrimsel olarak korunmuşsa, biyolojik bir işleve sahip olma olasılıkları da yüksektir.²² Aksi takdirde genomun diğer nötr bölgeleri gibi az çok serbestçe kendi kendine mutasyona uğrayabilirdi. Çoğu zaman, tam da bunun gerçekleştiği bir ortamın ortasında, korunmuş dizilim adaları bulunur.²³

ENCODE araştırmacıları hemen çeşitli yöntemler kullanarak bu tür korunmuş alanları araştırmaya başladılar.²⁴ Bu amaçla, insan genomundan seçilen bölgeleri, 14 memeli türü de dâhil olmak üzere 28 omurgalı türünden muadilleriyle karşılaştırdılar. Bu arada elde edilen dağılım olağanüstü yüksekti. Bulunabilen en küçük korunmuş diziler sadece sekiz baz uzunluğundaydı. Sonuç: İnsan ENCODE dizilimlerinin tüm bazlarının toplam yüzde 4,9'u, her bir evrimsel gelişime rağmen, uzun süre korunmuştur ve bu nedenle muhtemelen güçlü bir negatif seçilime maruz kalmıştır.

Bunlar hangi dizilerdir? Elbette hemen akla hayati derecede önemli proteinler gelir. Proteinleri oluşturan aminoasit zincirlerinin bileşimindeki değişiklikler, örneğin bu büyük moleküllerin elektrik yükünü veya karmaşık uzaysal yapısını ve dolayısıyla diğer moleküllerle etkileşime girme yeteneklerini değiştirerek biyolojik işlevlerini bozabilir. Bu durumda seçim, ya orijinalden çok az sapmaya izin verirdi ya da hiç vermezdi.

Aslında ENCODE araştırmacıları, ekzonların içinde korunan bazların üçte birini buldular, böylece doğrudan doğruya orada kodlanmış dizi bilgilerine ulaştılar. Diğer üçte birine yakın kısmıysa başka işlevsel elementlerde, özellikle düzenleyici dizilerde bulundu. İnce ayarlanmış düzenleyici ağırlı hassas bir alanına müdahale, bir organizma için “bozulmuş” bir protein yapısı kadar zararlı olabilir. Buraya kadar iyiydi. Oysa korunmuş DNA bazlarının kalan yüzde 40’ı, çok sayıda bilinmeyen RNA transkriptinin kaynağı olan, kodlama yapmayan diziler yığını arasında bulunmaktadır.

Daha ENCODE sonuçları yayımlanmadan önce, araştırmacılar farelerde, sıçanlarda ve insanlarda özdeş olan, en az 200 baz çifti uzunluğunda bir grup son derece iyi korunmuş diziyle karşılaştılar. Bu yüzden kemirgenler ile primatların son ortak atalarının yaşadığı 100 milyon yıldan uzun süre öncesinden bu yana neredeyse hiç değişmeden kaldılar. Böylesine aşırı korunmuş dizileri oluşturan 126.000 baz arasında yalnızca altı konumda değişiklikler bulundu.²⁵ Ayrıca, “aşırı evrimsel baskıya maruz kalan ve belki de önemli biyolojik işlevleri yerine getiren” bu çok eskiden kalma dizilerin neredeyse yüzde 50’si, protein kodlamayan bölgelerde, başka deyişle, genomumuzun dağ gibi yükselen hurda yığınlarının ortasında bulunur.²⁶ Ancak bunların dağılımı eşit değildir. Genellikle, en önemli ve en hassas yaşam süreçlerinden biri

olan embriyonik gelişimin düzenlenmesiyle ilgili genlerin yakınındaki kümelerde görülürler.²⁷ Ayrıca, üzerlerindeki doğal seçim baskısı, normal korunmuş dizilerden kat kat daha fazla gibidir.²⁸

Kaliforniyalı bilim insanları tarafından kısa süre önce yayımlanan bulgular daha da kafa karıştırıcıdır.²⁹ Bu son derece iyi korunmuş dizilerden dördünü farelerin genomundan çıkarmayı başardılar, ancak sonunda yerinde duramayan, üremeye can atan kafesler dolusu kemirgenle karşı karşıya kaldılar. Bu dizilerden birkaç yüz tane vardır. Acaba araştırmacılar tesadüfen kötü bir seçim mi yapmışlardı? Genomda, bu tür hataları kolayca telafi etmek için yeterince fazlalık var mıdır? Veya son derece iyi korunmuş diziler sanıldığı kadar gerekli değil midir? Ne de olsa değersiz bir hurda mıdır?

Sık sık hurda ya da çöp DNA diye bahsedilmesinden rahatsızlık duymuş olabilirsiniz. Araştırmacıların anlamadıkları şeyi çöp ya da hurda olarak adlandırmaları hiç kuşkusuz bilimsel değildir. O vakitler birisi bu lafı çok erken telaffuz ettiğinden, en azından günümüzde hurda DNA tanımından dolayı ortaya çıkan izlenim budur. Bu ilk de olmayacaktır. Vaktiyle Linné'de olduğu gibi ("Tanrı dünyayı yarattı, Linnaeus da onu sıraya koydu") modern moleküler genetiğin bazı kahramanları aşırı bir özgüvenle donatılmıştır.

Genetikçi Susumu Ohno, her ne kadar hızla yükselen kelime uydurma kariyerinden ötürü sonradan şaşırmış ve eğlenmiş görünüyor olsa da, 1972 yılında bir konferansta ortaya attığı çöp (junk) DNA kelimesinin (bundan iki yıl önce de işe yaramaz şey, atık anlamlarına gelen İngilizce *garbage* kelimesini kullanmıştı) bıraktığı abartılı etkinin farkına var-

miş olmalıydı. Kuşkusuz genomumuzun yüzde 99'unu asla hurda ya da diğer bir deyişle çöp olarak tanımlamak niyetinde değildi. Rastgele kullandığı terminoloji yaşadığı çağın bir ürünüydü ve somut bir durumu kastediyordu (aslında işlevi olmayan, “çöp” olarak kalan genlerin kopyalanması ve çoğalmasını ifade etmek için kullanmıştı). Bu terim, her genom elementine salt varoluşundan dolayı uydurulmuş önemli bir değer atfetmeye meyilli o zamanın güçlü adaptasyoncularına hitaben söylenmiştir.³¹ Ohno, kodlanmayan dizilerin insan genomunun ne kadar büyük bir kısmını kapladığını o zamanlar kesinlikle bilemezdi. Çöp DNA teriminin yıllar sonra adeta haddinden fazla kullanılacağını ne öngörmüş ne de böyle bir şeyi amaçlamıştı. Susumu Ohno'nun kısacası, meslektaşlarına ve uğraştığı bilime iyi hizmet edip etmediğinden şüphe duyulabilir.³²

Konuyla ilgili daha yakın tarihli çalışmalarda çöp kelimesine neredeyse hiç rastlanmaz. International Post Genetics Society (Uluslararası Genetik Sonrası Derneği) üyeleri gibi bazı bilim insanları bu kavramı kendi sözlüklerinde bile yasaklamışlardır. Bilim insanlarının kendi araştırmalarının konusuna duydukları saygıları mı arttı? *Nature* dergisinin neredeyse yirmi sayfalık olağanüstü kapsamlı ENCODE yayının ilk cümlesini okuyunca, aklınızdan şöyle bir düşünce geçebilir: “İnsan genomu zarif fakat şifreli bir bilgi deposudur.”³³

Yaklaşık on yıl önce, İnsan Genomu Projesi'nin sonuçları kutlanırken bu da kulağa farklı geliyordu. Sonuç metninin ilk cümlesi şöyleydi: “İnsan genomu, insan gelişimi, fizyolojisi, tıbbi ve evrimi hakkında olağanüstü bir bilgi birikimine sahiptir.”³⁴ Bugün artık tiptan ve diğer bilimlerden söz edil-

miyor, onun yerine “zarif” ve “şifreli” gibi kelimeler kullanılıyor, bu kelimelere yoğun bilimsel düzyazılarda bunun dışında nadiren rastlanır. Aslına bakarsanız daha alçak gönüllü oldular. Ve çok ter döktüler.

ENCODE’un deneme safhasını genom üzerinde düşünecek ve abartılı özetleyecek olursak: DNA diziliminin büyük bir kısmı, transkripsiyon sırasında RNA’ya çevrilir. Daha kısa süre önce ilgili bilgilerin yegâne taşıyıcıları olarak görülen protein kodlayan genler bunların sadece küçük bir kısmıdır ve bulunan transkript yığnında neredeyse kaybolma tehlikesiyle karşı karşıyadırlar. Sadece aminoasit zincirlerine ve proteinlere işlendiklerinden, eski görüşe göre hiç olmaması gereken ve başka görevleri yerine getirmek zorunda olan çok büyük bir miktar RNA da artakalır. Bu görevlerden bir kısmının genlerin aktivitesini düzenlemede rol alan bölgelerde araştırılabileceğini daha sonra göreceğiz (Bölüm 13). Yeni keşfedilen transkriptlerin çoğuna yaşamsal süreçler sahnesinde henüz bir rol verilemedi. Bazı şüphecilerin düşündüğü gibi anlamsız fazlalıklar olup olmadıkları beklenip görülecek. Ancak kimi durumlarda pekâlâ başrole veya yardımcı rollere bürünmek zorunda kalabilirler. Aksi takdirde neden milyonlarca yıldır olan doğal seçim DNA dizilimleri temelinde bir şeylerin değişmesini engellemiş olsun ki?

Bruce Alberts’ın başka yazarlarla birlikte yazdığı, *Hücrenin Moleküler Biyolojisi* adlı eseri gibi yaygın olarak kullanılan standart bir ders kitabı bile, ENCODE sonrası çıkan en son baskısında şöyle diyor: “Bu beklenmedik keşifler, bilim insanlarının, omurgalıların hücre biyolojisinden, önceden hayal ettiğimizden çok daha az anladığımız çıkarımında bulunmalarına yol açmıştır. Yeni keşifler için kesinlikle pek çok fırsat olacak ve gelecekte birçok sürprize hazırlıklı olmalıyız.”³⁵

DNA Metilasyonu: Küçük Neden, Büyük Etki

Hikâyenin ilk yarısında, hani şu hücrenin sonsuz karmaşık biyokimyasal mekanizmasıyla ilgili ve genlerle DNA dizilerinin başrolü oynadığı kısımda, şüphesiz birçok şey hareket halindeydi. Eski güzel gen, nefret edilen ve sevilen, doğa bilimlerinin dar çevrelerinin çok ötesinde hararetli tartışmaların ve dinsel savaşların konusu olan bu gen, modası geçmiş bir modeldir.

Aynı zamanda genetik başka alanlarda da belirsiz ve tehlikeli bölgelere giriyor. Büyükbabaları çocukken gereğinden fazla yemek yedikleri için insanlar ciddi şekilde hastalanıyor, genetik olarak özdeş fareler üç farklı kürk rengine sahip oluyor ve klonlanmış kediler hücre çekirdeğini bağışlayan klon annelerinden tamamen farklı görünüyor; kalıtımın harikalar diyarına hoş geldiniz. Minik sarı beyaz çiçekler açan bitkilerde aniden çiçek şekilleri değişiyor ve temelindeki gen diziliminde hiçbir değişiklik olmamasına rağmen bu değişiklik sonraki nesillere aktarılıyor. Hikâyenin bu yarısı da en az diğer yarısı kadar heyecan verici; üstelik çöp ve moloz sahasını da biraz genişletebilir. Çünkü işler zorlaştıkça ve kanıtlar çoğaldıkça, bilimsel düşünce yapımızın taşıyıcı sütunlarına birkaç tane kalın ve yeni payanda vurmak gerekebilir, böylece eski saygıdeğer duvarlar yeni edinilen bilginin ağırlığını

hâlâ taşıyabilir. Darwin'in evrim teorisinden ve onun ardından gelen 70 yıllık *Modern Sentez*'den bahsediyoruz. Hiç de azımsanmayacak kadar çok sayıda araştırmacı bu iyileştirici önlemlerin fazla geciktiği görüşündedir. Hâlâ azınlıkta olsalar da *Modern Sentez 2.0* çağrılarını gittikçe yükseliyor.

En önemli rakiplerden biri kendi saflarından geliyor, 21. yüzyılın bilimi gökyüzünde yeni ve ısı ısı parıldayan bir yıldız. Onun adı Epigenetik.

Bir bilim dalının açıklaması genellikle tanımıyla başlar. Epigenetik söz konusu olunca tanımıyla zaten başımız dertte, çünkü bu kavramın anlamı, her şeyden önce bilgi birikimimizin artmasıyla son on yılda ciddi bir evrim geçirdi.

Ancak bulunduğumuz noktada uzun terminoloji tartışmalarıyla¹ oylanmaktansa, konuya doğrudan girebilmek için basit, anlaşılır ve olabildiğince genel bir iş tanımından yola çıkacağız. Gary Felsenfeld "The Brief History of Epigenetics" (Epigenetiğin Kısa Tarihi) adlı makalesinde şöyle bir tanım veriyor: "Epigenetik, DNA dizisindeki değişikliklerle açıklanamayan, gen fonksiyonundaki mitotik ve/veya mayotik kalıtsal değişimlerin incelenmesidir."²

Bu tanımda açıklanması gereken iki terim vardır. Mitoz denilince, tek hücrelilerde eşeysiz üremeye ve çok hücrelilerde dokuların büyümesine ve yenilenmesine yol açan normal hücre bölünmesi anlaşılır. Bir bakteri, paramecium (terliksi hayvan) veya çok hücreli bir organizmadaki herhangi bir hücre iki yavru hücreye bölünür. Bunların aynı boyutta olması gerekmez, ancak her durumda genetik olarak özdeşirler. Mitoz zaten önceden kendini kopyalamış olan DNA'nın her iki yavru hücrede de eşit parçalara ayrılmasını sağlayan karmaşık bir bölünme mekanizmasından başka bir şey değildir.

İkinci hücre bölünmesi biçimine mayoz veya indirgenme bölünmesi denir. Yalnızca tohum hücrelerinin, yani yumurta ve sperm hücrelerinin oluşumu sırasında gerçekleşir ve bu nedenle yalnızca eşeyli üremeye hizmet eder. Mayoz bölünmenin görevi vücut hücrelerinin çift kromozom takımını yarıya indirmektir, böylece yumurta ve sperm hücreleri birleştğinde, tekrar bir çift kromozom takımı ortaya çıkabilir. Bu indirgenme olmasaydı, kromozom sayıları nesilden nesile iki katına çıkardı.

Bu tanımın ışığında, Linné'nin peloriası, epigenetik kalıtımın klasik bir örneği olarak hemen ortaya çıkıyor. Normal ve canavar (pelorik) yapılı nevrüz otunun karakteristik çiçek şeklinden sorumlu genler özdeştir, DNA baz dizilimi bu farklılıkta bir rol oynamaz, buna rağmen fenotip denilen, hatta üreme hücreleri yoluyla gelecek nesillere aktarılan iki farklı görünüş ortaya çıkar. Daha birkaç yıl öncesine kadar imkânsız gözüyle bakılan tam da bu nesiller boyu aktarımda –biz de gayet sakın, içi çok fena boşaltılmış bu kavramı kullanalım– bu örnek vaka daha heyecan verici hale gelir. Fakat yine de her şeyden önce başka bir soru akla gelmelidir: Nasıl olur da pelorianın değişen fenotipi değişmemiş DNA diziliminde oluşur?

Vaktiyle Linné'nin yaptığı gibi, otopsi aletlerini ve büyüteci elimize alalım ve nevrüz otunun iki farklı çiçek şekline de daha yakından bakıp inceleyelim. İlk bakışta sarı-turuncu-beyaz renkleri dışında ortak bir noktaları yokmuş gibi görünürler. Pelorianın nispeten göze çarpmayan çiçeği, her biri aşağıya doğru çıkıntı yapan, uzun, içi boş bir mahmuza sahip, beş tane benzer taç yaprağıyla, net bir radyal simetriye sahiptir. Bu çiçekler ispitli tekerleklerle benzer; herhangi bir

ispitin ya da mahmuzun üzerinden varsayımsal bir eksen geçirerek çiçeği ya da tekerleği ikiye bölerseniz daima bir simetri elde edersiniz.

Buna karşı doğal fenotipin (yabani olan) çiçeği gerçekten muhteşem görünür. Beş yapraktan oluşur, ancak nektar hazinesi içeren tek bir uzun mahmuzu vardır ve tamamen farklı bir simetriye uyumludur. Botanikçiler bu tür çiçekleri simetri eksenini açısından zigomorf (tek eksene göre simetrik) olarak adlandırırlar, kelebek çiçeklerinde, menekşe türlerinde veya orkidelerde de görülen ve genellikle arılar yardımıyla gerçekleşen tozlaşmayla ilişkilendirilen bir şekildir. Zigomorfik çiçekler, çiçeğin ortasında yukarıdan aşağıya doğru, aslında dorsal-ventral yani sırt-karın yönünde (sonraki sayfaya bakınız) ve nevrüz otu söz konusu olduğunda, nektar bezleriyle aşağıya doğru çıkıntı yapan mahmuz boyunca uzanan tam bir simetri eksenine sahiptir.

Bu farklı çiçek simetrisini, Linné için o zamanlar herhalde büyük anlam ifade etmiş olan polen taşıyan stamenlerin (erkek organların) sayısı ve düzeni takip eder. Peloria aynı uzunlukta beş stamene sahipken, yabani türün çiçeği sadece dört tane ve farklı uzunluklarda stamene sahiptir. Büyük botanikçilerin kafa karışıklığı anlaşılabilir. Morfolojik olarak incelendiğinde, bu iki çiçek arasında dünyalar kadar fark var gibi görünmektedir.

Ancak hassas yapıları makas ve cımbız yardımıyla düzgünce bileşenlerine ayırdığımızda resim değişir. Makas şarttır, çünkü her iki varyanttaki taç yaprakları tabanda birlikte büyümüş ve bir tüp oluşturmuştur. Tüm taç yapraklarının (petal) bu tüp oluşumuna eşit derecede katıldığını varsayıyoruz, onları çiçeğin tabanına kadar dikkatlice ayırıyoruz, stamenlerini koparıp tek tek parçaları yan yana iki sıra halinde, yabani tür üstte ve peloria altta olacak şekilde yerleştiriyoruz.

Gözümüzün önü aydınlanır aydınlanmaz burada ne olup bittiğini kavramak için şöyle bir bakmak yeterlidir. Normal nevrüz otunun beş taç yaprağından dördü, tüpün üzerinde karakteristik çiçek şeklini oluşturmak üzere birleşen farklı şekilli geniş loblara, kulak memesi gibi bir şekle dönüşürken, mahmuzu oluşturan taç yaprağı sadece küçük, yaka şeklinde bir kanatçık ve onun üzerinde turuncu bir dudak içerir. Peloriadaki beş taç yaprağının tamamının oluşturduğu şekil tam olarak budur. Onlarla bağlantılı erkek organlar yani stamenler de bu görüşü doğrular. Peloriada, beşi de uzun ve tüylüken, yabani tipte bu sadece sapa yüzünü dönmüş karın tarafının üstündeki iki organ için geçerlidir. İki yan yana olansa buna karşın daha kısa ve nispeten çıplaktır, sırtta (dorsal) olansa gövdeye yakın yerde körelmiştir. (Bitkilerin ve çiçeklerinin karınları olmadığı için, bu terminolojiye alışmak biraz zaman alır. Belirleyici olansa, gövde veya gövdeyle konumsal ilişkidir. Yüzünü döndüğü taraf ventral yani karın tarafı, gövdeye bakan taraf ise dorsal yani arka taraf olarak adlandırılır.)

Bir anda iki çiçek şekli de artık gözümüze o kadar uyumsuz gelmez, çünkü biri diğerinden kolayca ayırt edilebilir. Mahmuzlu ventral küçük loblu yaprak beş katına çıkarılırsa, pelorianın beş köşeli yıldız şeklinde simetrisi hemen elde edilir.

Bu karşılaştırmalı araştırmayı normal ve canavar çiçekli bir aslanağzıyla gerçekleştirmiş olsaydık, çok benzer bir sonuç ortaya çıkardı. Canavar çiçekler, yabani tipin bir tür tasarruflu varyantı gibi görünmektedir. Farklı şekiller almış çiçek ve erkek organ (stamen) yapılarındaki farklılaşma zamanla ortadan kalkar, bunun yerine anatomik olarak karın üstünde, ventral tarafta bulunan şekillerden biri çoğalır. Çiçek tamamen ventral yani karın tarafında yoğunlaşmıştır.

Bu değişimin nasıl meydana geldiği sorusu, çiçek oluşumunun moleküler mekanizmasının dişlilerinin ta derinlerine gider. Her şey bir yana genetik kontrollerini ve yönetilişlerini zihninizde nasıl canlandırırsınız? Her bir taç yaprağının karakteristik şeklini ve rengini belirleyen bir gen var mı, ayrıca erkek organların ve çiçeğin diğer yapılarının özel tasarımında görevli başka genler de var mıdır? Canavar bitkide meydana gelen bilinmeyen değişikliğin, şekil değişikliğinden etkilenen her yapıda birkaç kez meydana gelmesi gerekirdi.

Cevap yıllardır yıldızı parlayan biyolojinin yeni disiplini evrimsel gelişim biyolojisinden gelir. İngilizce *evolution* (evrim) ve *development* (gelişim) sözcüklerinin birleşiminden oluşan Evo-Devo kısaltmasıyla bilinir. Karmaşık adına rağmen arkasında yatan düşünce basit ve hemen anlaşılır bir düşüncedir. Her organizma yaşamına tek bir hücre, döl lenmiş yumurta hücresi veya zigot şeklinde başlar. Onun bir insan mı, şempanze mi yoksa fare mi, peloria mı yoksa bilindik nevrüz otu mu olacağını anlamak imkânsızdır. Önce ilk hücre bölünmeleriyle başlayan uzunca bir gelişim süreçleri zinciri bu tek hücreden onu diğerlerinden ayıran tüm karakteristik yetenek ve özelliklerle donatılmış tastamam bir organizma ortaya çıkarır. Hayvanların veya bitkilerin şeklindeki değişiklikler bu nedenle değişen gelişim süreçlerinden kaynaklanmaktadır. Bunlar genetik olarak kontrol edildikleri için, bu kontrolü ve yönlendirmeyi gerçekleştiren genler, büyük olasılıkla evrimsel şekil değişikliği üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir.

Nevrüz otunun her iki çiçek tipinin gelişimine bir göz atmak yardımcı olabilir. Yabancı tür ile pelorianın yolları ne zaman ayrılmaya başlamıştır?

Enrico Coen ve İngiltere Norwich'teki meslektaşları başlangıçta her iki bitkinin de çiçek oluşumu sırasında mükemmel bir uyum içinde olduğunu buldular.³ Başlangıç evrelerinde, sürgünlerin altında çiçek yalnızca minik bir kabarıklılıktır, bu pelorianın ayrı bir yol izleyebileceği anlamına gelmez. Her iki çiçek tohumu da içlerinde neredeyse mükemmel bir beş köşeli simetriye uyarlar. Ancak çiçeğin tüpü oluşmaya başladığında, stamenlerin ve taç yaprakların minik yumruları fark edildiğinde, ilk farklılıklar da belirginleşir. Yabani tipin sapa yakın dorsal erkek organı (stameni) bodur kalırken aynı yerde çıkan her iki taç yaprağı daha da büyüyerek sonuçta hepsinin üstünü kaplar. Peloriada erkek organların ve taç yaprakların hepsi aynı boyutta kalır. Anlaşılan başlangıçta ortak izledikleri yoldan ayrılan Linné'nin canavarı değil tersine yabani türdür. Sanki çiçeğin sapa yakın arka yarısında bir düğmeye basılmış da başlangıçta var olan radyal simetriyi giderek daha fazla bozmak için bir şeyler harekete geçirilmiş gibiyken, canavar çiçek yapısında her şey aynı kalmıştır.

Bu her ayrıntıda, birkaç yıl önce canavar aslanağzı üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulguları hatırlatır. Çiçek simetrisinin genetik kontrolüne dair şimdiye kadar ki en detaylı araştırmalar tesadüfen nevrüz otunun bu yakın akrabasında yapıldı.⁴ Nevrüz otunun tersine aslanağzının canavar görünümüne (yani fenotipine) elbette gerçek bir mutasyon neden olmuştur. Bu mutasyon CYCLOIDEA geniyle ilgilidir.⁵ Kısa adı CYC olan ve radyal simetrik bir çiçek yapısını zigomorfik (tek eksenli) bir çiçeğe dönüştüren bu gen aranan anahtardır.

CYC sadece sapa yakın çiçek tomurcuğunun sırt bölgesinde aktiftir. Başka genlerin faaliyetlerini etkileyen bir transkripsiyon faktörü olan gen ürününün yoğunluğu, bu nedenle tam olarak en büyük değişikliklerin meydana geldiği yerde

en yüksektir. Her iki yandaki taç yapraklarının ekleri, önemli ölçüde daha düşük CYC protein miktarlarına maruz kalır. Hemen hemen hiçbir şey ventral tarafa (karın kısmına ya da ön kısma) ulaşmaz. Bu sinyal maddesinin tek taraflı dağılımı bile, çieğın orijinal radyal simetrik yapısına, görünmez bir ayna görüntüsü simetrisi verir. Alınan kimyasal CYC sinyalinin gücüne bağlı olarak, yalnızca tek tek çiçek bileşenleri farklı yönlerde geliştiğinde görünür hale gelir.

Daha önce de belirtildiği gibi, nevrüz otu ayrıca bir CYC genine sahiptir. LCYC diye adlandırılır ve aslanağzında ona karşılık gelen genle yüzde 87 oranında özdeştir. Enrico Coen, Pilar Cubas ve Coral Vincents onun normal aktivite modelini analiz ettiklerinde aslanağzı ile ayrı resmi buldular. Ayrıca LCYC çiçek sisteminin sadece sırt kısmında aktiftir ve dorsalden ventrale kadar (sırt-karın yönünde) dik bir kimyasal eğimle tüm yapıyı kaplar.

Canavar çiekteyse gen ürünü tespit edilemez. LCYC suskundur, sırt ve yanal yapılar için yön gösterici sinyal yoktur ve bir kez başlamış olan, beş özdeş mahmuzlu ta yapraklı radyal simetrik çiçek gelişimi değişmeden devam eder. Tek bir genin faaliyeti veya daha doğrusu pasifliği, çiçek gibi çok belirgin ve karmaşık bir yapıya bambaşka bir görünüm kazandırmak için yeterlidir. Sonuç peloriadır, Linné'nin canavar bitkisi, kurt başlı danadır. LCYC'ye ne olmuştur?

Epigenetik çatısı altında, şimdiye kadar 20'den fazla farklı mekanizma tanımlanmıştır.⁶ Tahminen tüm organizmalar az çok iyi donanımlı bir epigenetik alet kutusuna sahiptir. Bu her koşulda bira mayası *Saccharomyces cerevisiae* veya ter-

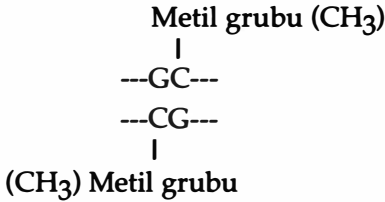
liksi hayvan paramycium gibi tek hücrelilerden tutun da kan-
calı kurt ya da yuvarlak solucandan minik sinek *Drosophila*'ya
kadar her yerde kanıtlanmıştır. Çiçekli bitkiler ve memeliler,
en kapsamlı epigenetik araçlara sahip gibi görünüyor.

Epigenetik mekanizmaların neredeyse tamamı, hücre
çekirdeklerindeki DNA'nın çıplak olmamasıyla, tersine diğer
moleküllerle hem kısa hem de uzun vadeli bağlantılar oluş-
turmasıyla ilgilidir. Bu, konuyla ilgilenen bilim insanları
tarafından kesinlikle bilinmesine rağmen, insan genomunun
dizilimi hakkındaki raporlarda neredeyse hiç bahsedilmeyen
bir gerçektir. Onların lehine düşünüp, amaçlarının rekabetçi
araştırma yönlerini saklamak olmadığını varsayalım. Büyük
olasılıkla epigenetik olguların önemi o zamanlar genellikle
hafife alınmıştı.

DNA ipliğine kalıcı ancak tersinir bağlanan en önemli
kimyasal bileşiklerden biri aynı zamanda en küçük organik
moleküllerden biridir: Bu bileşik bir karbon atomu ve üç
hidrojen atomundan oluşan ve formülü CH_3 olan metil gru-
budur. Bağımsız bir kimyasal bileşik olarak var olamazken,
yalnızca daha büyük moleküllerin parçası ve eki olarak var
olabilir. Yaratmış muazzam sera etkisi nedeniyle iklim tar-
tışmaları çerçevesinde kötü bir şöhret edinmiş olan metan
gazından (CH_4) türemiştir.

Metilasyon (ya da metillenme) yani bir metil grubunun
DNA'ya bağlanması, uzun moleküler ipliğin herhangi bir
noktasında gelişigüzel gerçekleşemez, fakat biz insanların da
dâhil olduğu omurgalılarda, yalnızca temel sitozinde, ancak
ve ancak sitozinin (C) hemen ardından guaninin geldiği
yerlerde gerçekleşir. Sitozinin metilasyonu ne DNA dizisini
ne de sabit baz eşleşmesini etkiler. DNA çift sarmalındaki
sitozin yalnızca guanin ile eşleşebildiğinden ve bunun tersi
de geçerli olduğundan, bir sarmaldaki kısa CG dizisi, karşı

tarafıta konumlanmış diğery sarmaldaki aynı dizinin zıddıdır. Genellikle her ikisi de ya metillenmiştir ya da metillenmemiştir.



Doğal olarak araştırmacılar, DNA metilasyonunun ne ölçüde gerçekteştiği, metillenmiş CG dizilerinin genomda nasıl dađıldığđı ve her şeyden önce bu küçük molekül bağlantısının genetik molekülün işlevi üzerinde hangi etkileri olduğu sorularını sordular. İsviçreli Werner Arber ve Amerikalı Hamilton Smith ve Dan Nathans tarafından 20. yüzyılın altmışlı ve yetmişli yıllarında yapılan keşifler bu sorunları çözmeye yardımcı oldu.⁷ Moleküler biyolojinin hizmetine güçlü ve yepyeni bir araç seti sundular, Enrico Coen ve meslektaşları bu seti peloria araştırmalarında kullandılar.

Arber, Smith ve Nathans virüsler ve bakteriler üzerine araştırmalar yaptılar. Son yaptıkları araştırmalarda DNA'daki kısa belirli baz dizilerini tanıyabilen ve ipliği tam olarak tanımlanmış yerlerde kesebilen enzimlerle karşılaştırlar. Örneğin, bu enzimlerden biri (AatII) GACGTC dizisini tanıyarak DNA ipliğini timin ve sitozin bazları arasında keser: GACGT↓C. Başka enzimler de aynı diziyi tanıyabilir fakat farklı bir noktada kesebilirler. Tahminen Arber ve meslektaşları, çok değil yarım yüzyıl sonra, bunun gibi 3.500'den fazla kısıtlama enziminin bilinebileceğini, tutkulu DNA tamircilerinin laboratuvar çalışmaları için neredeyse arzula-dıkları her şeyi sağlayan, son derece özel kimyasal bıçaklar-

dan oluşan etkileyici bir cephaneliğin ortaya çıkacağını hayal bile edemezlerdi. Modern araştırmaların vazgeçilmezi olan bu enzimlerin büyük bir kısmı günümüzde özel tedarikçilerden satın alınabilmektedir.⁸

Bu enzimlerin neler yapabileceğini bir düşünce deneyiyle açıklığa kavuşturalım. Diyelim ki, v-a-r harflerinin sırasını tanıyabilen ve a ile r arasında bu dizinin basıldığı kâğıdı kesebilen minicik otomatik makaslar olsaydı ve biz de bu kitabın temelini oluşturan kalın taslak kâğıt yığını üzerine bu makaslardan bir avuç bıraksaydık, bir anda minik minik kırılmış kâğıtların oluşturduğu karmakarışık dağ gibi görünen bir yığını tasnif etmek herhalde ömrünüzü alırdı. Bunu yapmaya kalkışsaydınız, her kırığının bir v-a ile bitip bir r ile başladığını hemen fark ederdiniz. Makaslar sadece “var” kelimesini kesmekle kalmaz, aynı zamanda “duvar”, “varlık” ya da “yuvarlak” kelimeleri de makasların gazabına uğrardı.

Daha sonra aynı kitabın ikinci bir nüshasıyla hepsini tekrarlayalım. Makasları yeniden güvenle kullanabilirsiniz. Binlerce kâğıt kırığından oluşan bir başka yığın elde eder, tekrar tasnif etmeye başlar ve sonunda makasların iki el yazması yığınına tamamen aynı şekilde kırıklara ayırdığını şaşkınlıkla fark ederdiniz. Şimdi de karşılaştırma amacıyla, k-a-r harflerine musallat olan başka bir makas seti deneyin. Sadece bir harf değişmiş olmasına rağmen, ortaya çıkan parçacık yığınının boyutu ve şekli size sonucun çok farklı olduğunu gösterecektir. Bu defa makaslara “karoser”, “kokarca” ve “vakar” gibi çok daha nadir kelimeler yakalanır. Kırıklardan bazıları ortalama olarak çok daha büyük olmalıydı. Birçok sayfa, makaslar uygun kesim yeri bulamadıkları için bozulmadan kalmıştı.

Dolayısıyla sonuçta ortaya çıkan kesim örnekleri veya kırık yığınları belirli bir nüshaya ve kullanılan makas setine

özgüdür. Başka bir deyişle: Kısıtlama enzimlerinin kullanımı sonucunda ortaya çıkan DNA parçaları, belirli bir genoma (veya bunun bir bölümüne) ve kullanılan enzimlere özeldir. Aynı makas seti ile işlem gören iki bilinmeyen nüshanın kırıkları karşılaştırıldığında, parçalarının basit bir büyüklük kıyaslaması iki yazının aynı olup olmadığını gösterir. Hatta her birinde sadece ilk on veya yirmi sayfayı ya da sayfa 37 ila 45 arasını analiz ederek süreci basitleştirebilirsiniz. Tek bir satır okumak zorunda kalmadan, küçük bir metin örneğine dayanarak büyük bir olasılıkla özdeş nüshalarla uğraşıp uğraşmadığımıza karar verebiliriz. Meşhur genetik parmak izinin bir varyantı da benzer bir prensibe göre işler.

Enrico Coen'ın ekibi de canavar yapılı bitkilerinden ve normal nevrüz otundan ayrılmış LCYC genlerini parçalara bölmek ve elde edilen DNA parçası karışımlarını karşılaştırmak için kısıtlama enzimleri kullanmıştı. Sonuçlar beklendiği gibiydi, çünkü araştırmacılar daha işin başında peloriada gerçek bir mutasyonla uğraştıkları varsayımından yola çıkmışlardı. Onları bulmak ve analiz etmek istediler. Gerçekten de: iki DNA parçası yığını da farklıydı. O halde peloriadaki baz diziliminde sapmalar olmalıydı, aksi takdirde makas enzim DNA ipliklerini aynı yerlerde ayırırdı. Araştırmacılar sonraki dizileme sonuçlarına baktıklarında şaşkınlıkları daha da arttı. İki gen varyantının baz dizilimleri aynıydı. Buna rağmen, normalde böylesine güvenilir olan kısıtlama enzimleri baz dizilimlerini farklı yerlerden kesmişlerdi. Neden?

Kısıtlama enzimleri son derece seçicidir. Yalnızca baz dizilimindeki tanıma dizileriyle karşılaştıklarında aktif hale gelirler ve en ufak bir sapmaya dahi izin vermezler. Üstelik, bu bizim bağlamımızda da son derece önemlidir, kısıtlama

enzimlerinden çoğu metilasyona duyarlıdır. Sadece tanıma dizisinde yer alan bir sitozin-guanin baz dizisi metillenmişse veya diğer bir deyişle enzimatik tercihe bağlı olarak metillenmemişse DNA'yı keserler.

Düşünce deneyimiz için iki nüsha yığını daha hazırlandı. Yine bu kitabın sayfalarındaki sözcüklerle deneyimizi yapıyoruz ama bu defa birisi bizden habersiz metinde yer alan her “var” sözcüğünü koyu harflerle bastırılmış olsun. Bizimle sadece bazı tanıma dizilerinin koyu renk basıldığı bilgisi paylaşıyor ve bize tam konumlarını belirleme görevi veriliyor. Bunun için de iki farklı makas setimiz olsun. İlk makas seti, v-a-r harf dizisiyle karşılaşır karşılaşmaz nüshanın sayfalarını kesip parçalamaktadır. Sonuç ilk deneyimizdekiyle aynıdır. İkinci makas setiyse koyu renk baskıya duyarlıdır ve sadece işaret yoksa kesebilmektedir. Bu nedenle bütün metin içerisinde koyu renk işaretli “var” sözcüğünü olduğu gibi bırakacak ve “var” sadece daha uzun harf dizilerinde, örneğin “böceksavar” veya “varoluşçuluk” gibi sözcüklerde görüldüğünde aktif olacaktır. Sonuç, çok farklı iki enkaz yığınıdır. İsterseniz, hangi v-a-r harf dizisinin kalın harflerle işaretlendiğini ve bu nedenle ikinci makas setinden hangilerinin kurtulduğunu hangilerinin kaçamadığını ayrıntılı bir şekilde karşılaştırarak bulabilirsiniz.

Artık İngiliz peloria araştırmacılarının sonuçlarındaki çelişki de çözülebilir. Çünkü Coen ve meslektaşlarının LCYC genini parçalamak için kullandıkları kısıtlama enzimleri metilasyona duyarlıydı. Deneylerini iki yeni makasla tekrarladılar; biri, bizim düşünce deneyimizde olduğu gibi, olası metilasyona karşı bağışık, diğeri duyarlıydı. Bu kimyasal bıçakları yabani tip genlerde salıverdiklerinde, her iki set de aynı sonucu verdi. Bu yüzden LCYC, normal nevrüz otunda metillenmez. Fakat canavar bitkinin geninde, iki enzimin kesim sonuçları da farklıydı.

Araştırmacılar bir dizi kontrol deneyiyle kendilerini sağlama aldılar, ardından peloria bilmecesi çözüldü. Kodlama dizisi içinde yaklaşık bir düzine metil grubu birikmiş ve anlaşılan LCYC genini etkisiz hale getirmişti, büyük Linné'yi zorlayan inişli çıkışlı duygulara sürükleyen bir sonuç elde edilmişti. 250 yıl sonra bu beklenmedik sonuç bilim çevrelerinde yeniden huzursuzluk yarattı. Böylesine ayrıntılı bir şekilde araştırılan, doğal olarak oluşan ilk morfolojik mutant, bir dizi değiştiren mutasyonun sonucu değil, değiştirilmiş bir DNA metilasyonunun sonucuydu. Peloria bir epimutasyondur, mevcut evrim teorisinde bile görünmeyen bir olgudur. Cubas, Vincent ve Coen durumu şöyle özetlemektedir: "Epigenetik mutasyonlar evrimde daha önce sanıldığından çok daha önemli bir rol oynuyor olabilirler."⁹

Doğada, metilasyon örneklerinin anlaşılması düşünce deneyimiz kadar kolay değildir. Bununla birlikte, metilasyona duyarlı kısıtlama enzimlerinin kullanımıyla, genomların veya bunların parçalarının metilasyon derecesini belirlemek ve DNA içindeki metillenmiş CG dizilerinin dağılımını ortaya çıkarmak mümkün olmuştur. Bu arada büyük genom alanları için metilasyon örneklerini saptamayı olanaklı kılan (örneğin bisülfid modifikasyonu gibi) çok daha karmaşık ve gelişmiş yöntemler vardır.¹⁰

Basit yapı, çok hücreli organizmalarda DNA metilasyonu miktarının düşük olduğu anlaşılmıştır; son derece karmaşık, büyük genomları olan omurgalı hayvanlarda ise, tüm sitozin bazlarının yüzde onuna kadar bir metil bağlanması olduğu görülmüştür.¹¹ Bununla birlikte metilasyon sadece CG diziliminde mümkündür, insan genomunda yaklaşık 30 milyon kez gerçekleşir.¹² Burada oran buna karşılık çok daha

yüksektir ve yüzde 60 ila 90 arasında seyrederek. Dolayısıyla asla ve asla önemsiz, uç bir olgu değildir.

Bu metilasyonun işlevi nedir? Ve neden bakteri gibi basit hücrelerin hassas kimyasal makaslardan oluşan bu kadar etkileyici bir cephaneliği vardır? Gezegenimizin en eski yaşam formları olan bakterilerde metilasyon ile kısıtlama enzimleri, yabancı DNA'lara karşı savunma hizmetinde birlikte çalışırlar. Sadece insanlar ve onların beslediği kümes hayvanları değil, aynı zamanda bakteriler de virüslerin saldırısına uğrar, virüsler çoğalmak için genetik materyallerini konakçı hücrelere enjekte eder. Fakat yabancı DNA da çevresi tarafından kolayca özümsemlenebilir, bu özellik Avery ve çalışma arkadaşlarının ünlü deneylerinde DNA'yı genetik bilgi taşıyıcısı olarak tanımlamak için yararlandıkları, bakterilere özgü bir yetenektir (bkz. Bölüm 2). Bununla birlikte, yabancı DNA, bakteri hücrelerine çok büyük zararlar verebilir. Kişinin kendi genomuyla anlamlı bir şekilde bütünleşemiyorsa, hücrenin ince ayarlanmış karmaşık biyokimyasal mekanizması tehlikeli bir düzensizliğe sürüklenmeden önce, yabancı DNA mümkün olduğunca zararsız hale getirilmelidir. Sanki bir inşaat ekibi farkında olmadan iki farklı inşaat planını takip etmiş gibidir. Ortaya çıkacak garip bina büyük olasılıkla ciddi bir çökme tehlikesiyle karşı karşıya olacaktır. Metillenmeye duyarlı kısıtlama enzimleri, hücre içerisindeki bilgi karmaşasına son verir. Kendi DNA'larına saldırmamaları için, enzimin tanıma dizilerinde özel bir metilasyon örüntüsüyle korunur. Enzim makası engellenmiştir. Fakat farklı bir örüntüye sahip olma olasılığı çok yüksek olan yabancı DNA, yabancı olarak algılanır ve parçalanır. Genetik materyal yiyecek olur.

Son derece gelişmiş çok hücreli organizmalarda bile –biz insanlar dâhil– DNA'nın metilasyonu öncelikle koruyucu

bir işleve sahiptir, ancak bu mekanizma tamamen farklı bir şekilde çalışır.¹³ Özellikle kalıtsal molekülümüz, milyonlarca yıl boyunca, genellikle yüzlerce, hatta binlerce kopya halinde içine yerleşmiş, şaşılacak kadar çok miktarda parazitik ve hareketli DNA dizileri içerir (bkz. Bölüm 9). Metillenmiş CG dizilerinin yüzde 90'ından fazlası tam da genomun bu bölgelerinde bulunur.¹⁴

DNA molekülü modellerinde, spiral şeklinde iki yiv ayırt edilir, biri geniş büyük bir yiv ve diğeri daha dar küçük bir yiv. Sitozin bazlarının metil ekleri, ana yani büyük dediğimiz yivde ve dolayısıyla bir sürü başka molekülün de DNA'ya kenetlenmek için kullandığı bölgede bulunur. Metillenmiş CG dizilerine bağlanan ve ilgili DNA elementlerinin transkripsiyonunu baskılayan bir grup özel proteini¹⁵ çekerler.¹⁶ Bu şekilde, metilasyon, hücrenin genom parazitlerini zapt ederek etkisiz hale getirmek için kullandığı en önemli araçlardan biri haline gelir.

Gen teknolojisi çağında, insanlar da yabancı genleri organizmaların içine yerleştirmeye başladılar. Ve ilginç bir şekilde, yapay olarak sokulan bu yabancı genler, genellikle doğal olarak var olanlarla ve tahminen en eski DNA parazitleriyle aynı kaderi paylaşıyorlar. Önce beklenildiği gibi yeni ortamda hemen işe girerler, ancak daha sonra, çok değil sadece bir veya iki nesil sonra, gen ürünleri birden artık saptanamaz hale gelir. Şaşkın araştırmacıların, içeri sokulan yabancı genin kaybolduğu varsayımı gerçekleşmemiştir. Bunun yerine, genler tamamen metillenmiş halde olsalar da yine de yerli yerinde bulunmuşlardır. Alıcı, transgenin susturulması denilen şeyi yaparak, zorla içeri giren işgalci geni durdurmuştur. "Hücre savunması" her an harekete geçmeye hazırdır. Bir kez kapatıldıktan sonra, genin bu ifadesi nesiller boyu kalıtımla geçer.¹⁷

Küçük molekül eki oysa çok daha fazlasını yapar. Evrimde büyük olasılıkla yabancı DNA'ya karşı savunma mekanizması olarak ortaya çıkmış olan (literatürde *gene silencing* olarak geçen) genlerin susturulması mekanizması günümüzde çok daha geniş bir yelpazeye uzanan görevleri yerine getirir. Canavar yapılı nevröz otunun LCYC geni tamamıyla normal bir gendir. Metillenmiş sitozin sadece asalak DNA bölümlerinde bulunmaz.

Üreme hücreleri dışında bir organizmanın tüm vücut hücreleri aynı genetik yapıya sahiptir. Bir bireyin DNA dizisi belirlenmek istenildiğinde, işe bir sinirden, deriden veya bağırsak hücresinden, taç yapraklarından veya kök dokularından alınan hücrelerden başlanması, sonucu değiştirmez. DNA dizilimleri aynıdır. Aslında bu çeşitli hücre tiplerinde açıkça fark edilen şey, DNA'ya bağlanan metil gruplarının dağılım biçimidir, yani DNA metilomudur. Hücrelerin her birinin uzmanlık alanlarına uygundur. Her hücre türü, belirli görevleri için bütün gen varlığının yalnızca küçük bir bölümünü kullanır. Bir deri hücresinin hemoglobin üretmesi gerekmez, bir bağırsak hücresinin nörotransmitter üretmesi gerekmez, bu nedenle ilgili genler metil gruplarının bağlanmasıyla susturulur. Açıkçası bunlar bu bağlamda belirleyici faktörler olmasalar da metil grupları zaten farklı bir şekilde uygulamaya geçirilmiş bir etkisizleştirmeyi güçlendirir, pekiştirir ve muhafaza eder. Metilasyon derecesi, belirli bir hücre tipinin ihtiyaç duymadığı genlerde özellikle yüksektir.

Embriyo kök hücreleri üzerinde yapılan tartışmalı araştırma çerçevesinde sık sık onların totipotensillerinden, yani belirli sinyalleri aldıktan sonra herhangi bir hücre tipinde

farklılaşma yeteneklerinden söz edilir. Embriyonik gelişimin çok erken bir aşamasında, hücreler henüz özelleşmemiştir; DNA'ları görece metil grupları bakımından fakirdir. Embriyo anne rahmine yuvalanmadan önce, DNA esasında bir demetilasyon sürecinden geçer, bu süreçte anne-babalar tarafından üreme hücreleri vasıtasıyla kalıtımla aktarılan metil gruplarının yarısından fazlası uzaklaştırılır.¹⁸ Embriyo rahme yerleştikten sonra, insanlarda hamileliğin dokuzuncu haftasından itibaren yetişkin hücrelerin modeline benzeyen embriyoya özgü yeni bir metilasyon örüntüsü oluşturulur.¹⁹ Ebeveynlerin üreme organlarında yumurta hücrelerinin ve spermin oluşumu sırasında benzer bir süreç gerçekleşir. Eski metilasyonlar çıkarılır ve yerlerini yenileri alır. Yavrular için tanımlanmış ebeveyn genlerinin bazıları, damgalama diye bilinen, cinsiyete özgü bir damga taşır.²⁰ Bu süreçlerin tek tek nasıl çalıştığı ve kontrol edildiği henüz anlaşılamamış olsa da bir bozukluğun hücre ve ilgili organizma için felaket sonuçları olduğu açıktır.

Hücreler bu nedenle, embriyonun ve fetüsün ilk gelişim evrelerinde biriken bilgilerin kaybolmamasını sağlamalıdır. Çünkü DNA metilasyonu tam da baz dizilimine bağlı ikinci bir epigenetik bilgi seviyesiyle ilgilidir, yapım seviyesiyle değil, tersine düzenleme seviyesiyle ilgilidir. Proteinlerin sentezi hakkında bilgi içermez, onun yerine DNA dizisinde yer alan protein yapım talimatlarının hücrenin biyokimyasal araçlarıyla gerçekleştirilip gerçekleştirilmeyeceği hakkında bilgi içerir, ayrıca diğer faktörlerle birlikte büyümenin hangi aşamada olduğunu ve bunun vücudun neresinde meydana geleceğini belirler. Dolayısıyla aynı zamanda epigenetik programlamadan söz edilir.

Ancak hücre bölünmesi esnasında işte tam da bu ciddi durum ortaya çıkar: Metil gruplarının ve onlarla birlikte

hayati önem taşıyan bilgilerin kaybolması tehlikesi. Çünkü DNA'nın özdeş kopyalanması sırasında –hücre bölünmesinden önce gelen replikasyon diye adlandırılan işlemde– iki iplik birbirinden ayrılır ve her bir eksik “ortak”, hücrenin yedek parça deposundan tamamlanır. Sorunsuz bir süreç olduğunu varsayarsak, sabit baz eşleşmesine dayanan, orijinal kalıtsal molekülün iki mükemmel kopyası oluşur. Yeni kopya sırayla bir eski bir de yeni sentezlenmiş iplikten oluşur, ancak yalnızca ilki yani eski olan kendi hücre tipinin karakteristik metilasyon modeline sahiptir. Yeni eklenen iplikler çıplaktır. Sadece tek taraflı metillenmiş DNA'ya sahip böyle bir hücre tekrar bölünecek olsaydı, iki yavru hücreden birindeki metilasyon tamamen ortadan kalkardı ki bu da birazdan göreceğimiz üzere ilgili organizma için en kötü durum senaryosu olurdu.

Bir karaciğer hücresi bölündüğünde, zarar görmemiş epigenetik programlamaya sahip iki tam teşekküllü karaciğer hücresi ortaya çıkması gerekir, yani her iki iplikçik de eksiksiz metil grubu cephaneliği ile donanmış olmalıdır. Gerçekte doğada karşılaşılan durum budur. DNA çift sarmalında karşılıklı duran CG dizilerinin her ikisi de metillenmiş veya metillenmemiştir. Bu nedenle, bilim insanları henüz 1970'lerin başlarında, bir ipliğin metilasyon modelini tamamlayıcı ikinci ipliğe aktarabilecek bir kopyalama mekanizması olduğunu öne sürdüler.

1983 yılında Timothy Bestor ve Vernon Ingram tam da bunu yapabilen bir enzim tanımladılar. Bütün enzim isimleri –az ekiyle biter, iki bilim insanının tanımladığı bu özel enzim metil gruplarını DNA'ya aktardığından metiltransferaz olarak adlandırılmıştır. DNA'nın önceden var olan metilasyon durumunun mitozdan sonra da korunmasını sağladığı için, tam adı koruma metiltransferazıdır (Dnmt 1). Enzim, tek taraflı olarak

metillenmiş CG dizilerini tanır ve eksik molekül ekini tamamlar. Hücreyle ilgili en kötü durum senaryosu önlenmiştir.

Moleküler biyologların özdeş yeniden kopyalama dedikleri şey, demek ki yarım yüzyıl önce Watson ve Crick'in odaklandıkları şeyden daha fazlasını kapsıyordu. DNA iki katına çıktığında, sadece kendi dizilimini korumakla kalmaz, aynı zamanda embriyo gelişiminin ilk evrelerinden bu yana sitozine bağlanan metil grupları daha sonra her iki yavru molekülde de tam olarak aynı pozisyonlarda bulunur (bkz. Bölüm 11). Genel olarak epigenetik mekanizmalarla ve özelde metilasyonla bağlantılı olarak, bir "hücrel hafızadan" söz edilir.

Elbette çok geçmeden benzer yeteneklere sahip başka enzimlerin olması gerektiği anlaşıldı, çünkü koruma metiltransferazları susturulmuş fareler yine de içeri sızan bir virüs genomunu metilleyebiliyordu. Gerçekten de 1990'lı yılların sonunda DNA dizilerinin veri bankalarında iki tane başka enzim adayına rastlanmıştır. Günümüzde, koruma metiltransferazın aksine, bunların yalnızca yeni metil gruplarının her iki DNA zincirine bağlanmasıyla ilgilendiğini biliyoruz. Bunlar de novo (yeni) metiltransferazlardır.²¹

Bir genin ve onun kodladığı enzimin keşfi bir şey, onun gerçek işlevini açıklamaksa bambaşka bir şeydir. Bunu ortaya çıkarmak için gerçekten ilkel bir yöntem denenebilir. İlgili geni kapatarak neler olacağını izlersiniz. Pek çok durumda bu işi laboratuvar fareleri üstlenir, onların epigenetik araştırmalarda gösterdikleri büyük yararlıkların da ayrıntılı şekilde dile getirilmesi gerekir.

Eğer metiltransferaz genlerinde hedeflenen değişiklik yapılarak metil gruplarını DNA'ya ekleme yeteneği çıkarıla-

cak olursa, hayvanlar yaşayamaz. Hangi transferaz geninin etkilendiğine bağlı olarak, ciddi gelişimsel bozuklukları olan fareler, embriyonun anne rahmine tutunmasından (yani implantasyonundan) birkaç gün sonra veya doğumdan en geç dört hafta sonra ölür. Seçilen genom bölümleri daha yakından incelendiğinde, metilasyonun gerçekten ortadan kalktığı veya en azından önemli ölçüde azaldığı görülür. Beklenildiği gibi tam bir kayıp ancak koruma metiltransferaz işlevi gören gen kapatılırsa ve hücre bölünmesi sırasında metilasyon örüntüsü kaybolursa gözlemlenebilir. De-Novo metiltransferazlar eksikse, bir bakıma DNA'nın metilasyon durumu olduğu gibi dondurulur, çünkü yeni moleküler bağlar eklenmez. Harvard Tıp Fakültesi'nden bir araştırma ekibi de çok sayıda kromozom kırılması ve füzyonu gözlemlemiştir. De novo metiltransferazı olmayan erkek farelerde, asalak DNA dizileri canlanmıştı. Gerçi hayvanların yaşayabilecek durumda olduğu anlaşılmıştı, fakat olgunlaşma sürecinde tüm spermiler öldüğü için kısırdılar.

Kısacası işte oldukça yıkıcı istenmeyen gelişmelerin bir listesi. En az üç enzimin dâhil olduğu belirli metilasyon modellerinin oluşumunun, kromozomların sağlamlığı, hücre farklılaşması işlemi ve dolayısıyla düzenli bir embriyonik gelişim süreci için belirleyici olduğu ortadadır.²²

Hiç kuşkusuz faydalı epigenetik özelliklerinin yanı sıra DNA metilasyonunun yine de bir sakıncası vardır. Giriş bölümünde belirtildiği gibi, memelilerde yalnızca bu sitozin bazıları metillenir ve bunu DNA dizisinde bir guanin izler. Ne var ki, tüm genom içerisinde CG baz ikilisi, sayısal olarak beklenenden çok daha nadirdir. Nedeni, metilsitozin molekülünün dengesizliğidir. Birkaç atom vererek kendiliğinden

timine dönüşme eğilimindedir. Bu yüzden, çift sarmalda yanlış bir baz eşleşmesi oluşur, çünkü karşı iplikçikte ilgili yerde artık sitozinin eski ortağı guanin bulunmaktadır, timine karşılık gelen adenin değil. Ne yazık ki, belki timin normal bir DNA bazı olduğu için hücrelerin bu tür hatalardan sorumlu onarım mekanizmaları bu değişikliğe göz yumar, ciddi sonuçları olan bir ihmaldir, çünkü insanlardaki tüm nokta mutasyonlarının yaklaşık üçte biri, metilsitozinin timine kendiliğinden dönüşmesinden kaynaklanmaktadır. İnsanlarda görülen genetik hastalıkların en önemli sebeplerinden biridir.²³

Kadın, Mozaik: X-inaktivasyonu

Metilsitozinin kararsızlığından dolayı açıkça yetersiz temsil edilmesine rağmen, CG dizileri genomun yaklaşık 500 ila 2000 baz çifti uzunluğundaki belli bölümlerinde, normal değer on ila yirmi katına karşılık gelen, ortalamanın çok üzerinde bir yoğunlukta bulunurlar. Bu CpG adacıklarından¹ yaklaşık 30.000 tanesi insan genomunda bulunmuştur. Birçoğu, hücrelerdeki temel metabolik süreçlerden sorumlu olan ve bu nedenle de her zaman aktif haldeki bakım ve temizlik işlerinden sorumlu genlerin promotör bölgelerinde bulunur. Ancak diğer birçok gende de bulunabilirler.

Genomda dağılmış diğer CG dizilerinin aksine, CpG adacıkları, potansiyel metilasyon alanlarında ortalamanın üzerinde yüksek sayılarına rağmen genellikle çıplak görünür. Dikkate değer bir istisna dışında: Dişi memelilerin iki X kromozomundan birinde, promotörlerde yer alan CpG adacıklarının neredeyse tamamı yoğun bir şekilde metil gruplarıyla yüklüdür. Bu, onun çok özel bir kromozom olması gerektiğine dair birkaç işaretten sadece biridir.

Memelilerde cinsiyetin oluşumu, X ve Y adı verilen iki özel kromozom tarafından kontrol edilir. Hücre çekirdeklerinde iki X kromozomuna sahip olanlar dişi, bir X ve bir Y kromozomu taşıyanlar da erkek olurlar. Bu, farelerde de böyledir, aslan veya insanlarda da. Cinsiyet kromozomlu bu

donanımdan nadir de olsa meydana gelen sapmalar, ilgili insanlar açısından ciddi zihinsel ve fiziksel engellere sebep olur.²

Dişilerdeki iki X kromozomundan birinin neredeyse tamamen susturulmuş yani inaktif kromozom olduğu çok az bilinmektedir. Embriyonal gelişimin hemen başlarında meydana gelen ve buna yol açan süreç –X inaktivasyonu (etkisiz hale getirilmesi) diye bilinen süreç– aslında günümüzde en iyi araştırılmış epigenetik süreçler arasında yer alır. Bu süreçlerin neler gerçekleştirebileceği, burada uç bir örnek üzerinde incelenebilir. DNA dizisi tanım gereği değişmeden kalan tam bir kromozom, yalnızca epigenetik etkilerle susturulur ve yine metil grupları bunda önemli bir rol oynar. X inaktivasyonu, İngiliz genetikçi Mary Lyon tarafından henüz 1961 yılında ileri sürülmüştü ve bugüne kadar dikkatle analiz edildi; yapılan çalışmalar genlerin susturulması, DNA metilasyonu ve CpG adacıklarının öneminin anlaşılmasına büyük katkıda bulundu. Bu araştırmalar, insan X kromozomunun tam dizisinin 2005 yılında yayımlanmasıyla ilk doruk noktasına ulaştı.³

Aslına bakarsanız X kromozomunun etkisizleştirilmesinin temelinde yatan sorun açıkçası X kromozomunun daha küçük ortağından kaynaklanmaktadır. Y kromozomunda ise türünün oldukça bozulmuş bir örneği söz konusudur ve profesyonel bilim çevrelerince bu kromozomun tamamen ortadan kalkacağı çoktan tahmin edilmiştir. Onlarca yıldır X inaktivasyonu üzerinde çalışan Amerikalı araştırmacı Barbara Migeon daha ihtiyatlı açıklamalarda bulunmaktadır: “Y kromozomu, diğer kromozomlardan daha büyük değişikliklere ve ihtisaslaşmaya uğramıştır; başlangıçta var olan

ve ortağı olan X kromozomunda tutulan genlerin çoğunu kaybetmiştir,” diye yazar.⁴

Sürüngen atalarımızın yaşadığı zamanlarda, bundan yaklaşık 200 milyon yıl önce, X ve Y son derece normal bir kromozom çiftiydi. Diğer tüm kromozom çiftleri gibi, aynı sırayla aynı genlerin alel denilen değişik kopyalarını içeriyordu. İndirgeme bölünmesi sırasında, anne ve babadan gelen ortak kromozomlar birbirine çok yakın yan yana dizildiğinde, ikisi arasında hareketli bir değiş tokuş mümkün olur, işte bu rekombinasyon (bir başka ifadeyle genetik çeşitlenme) olarak tanımlanır.

Bazen cinsiyetler arasındaki farklılaşmayı kontrol eden genlerin, bu iki kromozom üzerinde yoğunlaşmış olması gerekir. En basit durumda bu, bir cinsiyette homozigot olarak bulunan tek bir gen olabilirdi, diğer cinsiyette genellikle erkeğe özgü genler iki farklı varyantta bulunabilirdi. Cinsel karmaşayı ve dolayısıyla kısırılığı önlemek için, iki erkek kromozom arasındaki genetik materyal değişiminin bundan sonra engellenmesi gerekiyordu. Aksi takdirde erkek cinsiyete ait gen veya genler aniden X kromozomunda ortaya çıkabilirdi, dahası bunun tersi de olasıydı. Çok nadir durumlarda bugün bile olabilir. Tek bir genin aktivitesi aslında erkek gelişimi için belirleyicidir, SRY (*sex region Y - cinsiyet bölgesi Y*) diye adlandırılan gen faaliyeti, hücrelerde birbiri ardına gelen olayların bir kademesini tetikler. Bu gen, DNA değişimi yoluyla X kromozomuna ulaşırsa, erkek cinsiyetinin belirlenmesi bu kromozom üzerinden geçer. Öte yandan SRY'siz Y kromozomu, erkek gelişimine yol açamaz. Dolayısıyla, iki X kromozomuna sahip erkekler ve bir XY kromozomu taşıyan kadınlar vardır.

Demek ki bir kromozom genetik materyalin yeniden düzenlenmesiyle öylesine değişmek zorunda kalmıştır ki,

artık ortağıyla eşleşemediği gibi özellikle cinsiyet belirleyici genlerin yakınında bir değiş tokuş da olanaksızdır ya da bir başka deyişle pek olası değildir. Bu yapısal değişim ve yeniden yapılanma günümüzde Y kromozomu dizininde gösterilebilmektedir. X ortağının pek çok geni hâlâ körelmiş bir şekilde mevcuttur, her iki kromozomda da aktif olan birkaçı tersine dönmeler (inversiyonlar) yüzünden farklı bir sırada bulunabilir. İplik molekülünün iki kırığı arasında parçalar yüz seksen derece ters dönerek tekrar kromozoma eklenmiştir. Bununla birlikte, günümüzün Y kromozomuna giden yolda en yaygın yeniden yapılanma biçimi, silinme, DNA bölümlerinin kaybı ve dolayısıyla birçok genin kaybıdır. Bugün Y kromozomu, ortağının yaklaşık 1100 geninin yüzde birini bile içermiyor. Zamanla öylesine çok kütle kaybetti ki kromozomların dağılımı sırasında hücre bölünmesinde etkili olan güçlerini kaybetmemek için bir yerde karşı önlemler alınması zorunlu oldu. Y kromozomu içinde iki katına çıkan çoğalma meydana geldi, diğer kromozomların parçaları eklendi. Barbara Migeon'a göre, bu artışın amacı, "mayoz sırasında X kromozomuyla eşleşecek kadar büyük bir kromozomun var olmasını sağlamaktır".⁵ Yalnızca homolog kromozomlar mayoz bölünme sırasında doğru şekilde yan yana sıralanırsa, yavru hücrelerde hatasız bir dağılım olabilir.

X kromozomu milyonlarca yıl boyunca çeşitli değişiklikler geçirmiş olmasına rağmen, bozulmuş ortağının aksine normal bir kromozom olarak kalmıştır. Cinsiyete özgü yeteneklerin yanı sıra, organizmanın tamamı için önem arz eden daha yüzlerce gen içerir. Y kromozomunun, ortağı X kromozomunda eşdeğeri olmayan sadece 15 protein kodlayan geni, yalnızca testislerde aktiftir ve bu nedenle doğrudan sperm üretimiyle ilgilidir.

Bunun çok büyük sonuçları vardır. Yalnızca bir X kromozomuyla donatılan erkek cinsiyet, olası mutasyonları telafi

edebilecek bir düzelticiden, genetik bir yedeklemeden yoksundur. Diğer tüm genler çift kopya halinde bulunur, böylece anneye özgü kusurlu bir varyant adeta babadan gelen eşdeğerinin korumasından yararlanır (ve bunun tersi de geçerlidir). Bununla birlikte, erkek yavru, annesinden mutasyona uğramış bir X kromozomu devralırsa, birçok durumda onları durduramaz. Duchenne kas distrofisi, Fabry hastalığı, hemofili A ve B, Hunter hastalığı, hiperamonyemi, Lesch Nyhan sendromu gibi, bugünkü bilgimize göre, X kromozomu üzerinden devralınan kalıtsal hastalıkların sayısı 168'den az değildir; nadir görülen ancak oldukça korkunç hastalıkları içerir, bu hastalıkların temelinde 113 gende meydana gelen mutasyonlar yatar. Neredeyse tamamen erkek yavruları etkilerler ve genellikle hayatın ilk birkaç yılı içerisinde ölümle sonuçlanırlar.⁶

Öte yandan iki sağlam kromozoma sahip olmak da sorunsuz değildir. XY donanımına sahip erkek memeli hayvanlar, esasen bir X kromozomunun yeterli olduğunun canlı kanıtıdır, ancak bu durum risklerle doludur. Her iki X kromozomu da dişi cinsiyette aynı şekilde aktif olsaydı, hücreler, erkek benzerlerine kıyasla iki katı yoğunlukta birkaç bin gen ürünü içerecekti; bu, tıpatıp aynı türdeki bireyler arasında evrimin kaldıramayacağı kadar büyük bir farktır, çünkü diğer kromozomların gen ürünleriyle etkileşim gerçekleşmez.⁷ Hücre biyokimyası kendisini alçak ya da yüksek değerlere ayarlayabilir, ancak bir tür içerisinde aynı anda ikisine birden ayarlayamaz. Bilim, her iki X kromozomlu gen setinin de tamamen aktif olduğu dişi bireylere henüz hiç rastlamamıştır. Büyük olasılıkla embriyo daha anne rahmine yerleşmeden önce hepsi ölür. Hücrelerinde, her iki X kromozomunda sadece az sayıda genin aktif olduğu kız çocuklar ya düşükle sonlanırlar ya da zihinsel engelli olurlar ve doğuştan ciddi şekil bozuklukları, sakatlıklar taşırlar.⁸

Herhangi bir şekilde dişi ve erkek organizmaların hücrelerindeki yoğunlukların eşitlenmesi gerekir. Bilim insanları doz telafisinden söz ederler. Bu, temel olarak üç farklı şekilde olabilir: Birinci olasılık, yalnızca memelilerde gerçekleşen iki X kromozomundan birinin inaktivasyonu yani etkisizleştirilmesinden oluşur. Meyve sineği *Drosophila* ise farklı bir yol izlemiştir; hem kendisi hem de yakın akrabaları her iki X kromozomunu aktif durumda tutar ve bunun yerine babadan gelen bir X kromozomunun aktivitesini iki misli yukarı çıkaracak şekilde düzenler. Araştırmacılar üçüncü çeşidi en sevdikleri hayvanlardan biri olan ipliksi solucan *Caenorhabditis elegans*'ta buldular. Minik toprak sakini, her iki X kromozomundaki gen ürünlerinde çıktı miktarını yarı yarıya azaltır. Her üç durumda da sonuç aynıdır: X kromozomuna ait gen ürünlerinin yoğunluğu her iki cinsiyette de aynı düzeydedir.

Hayvanlar âleminde birbirinden bağımsız en az üç farklı çözüm yolu bulunduğu gerçeği, doz telafisinin ne kadar önemli olduğunu, cinsiyetler arasındaki bu dengesizliğe bir çözüm bulmak için doğal seçilimin ne kadar zorlanmış olması gerektiğini gösterir. Sorunsuz doz telafisi akışı mutasyonlarla bozulursa, etkilenen bireyler ister insan ister sinek veya solucan olsun, yaşayamaz. Ayrıca üç varyantın

Erkek	X	X	X
Dişi	XX	x x	X
	Meyve Sineği	İpliksi Solucan	Memeli Hayvanlar

Her iki cinsiyetteki X kromozomunun gen ürünleri miktarını ayarlamak için doğa üç farklı epigenetik doz telafisi yöntemi bulmuştur. Meyve sineği *Drosophila*'da, erkek X kromozomunun üretimi iki misline çıkartılır, ipliksi solucanda her iki dişi X kromozomu yarıya indirilir (her biri harf boyutuyla sembolize edilir); sadece dişi memeli hayvanlar X kromozomlarından birini kapatır.

üçünün de ortak bir yönü daha vardır: “Sessiz X’ten ve doz telafisinin diğer varyantlarından bizzat genler sorumlu değildir,” diye özetleyen Barbara Migeon, “genleri düzenleyen faktörler –epigenetik faktör denilenler– sorumludurlar,” diyerek sözlerine devam eder. “Aslında, X kromozomunun etkisizleştirilmesine dair araştırmalar, epigenetik faktörlerin her bakımdan genomumuzda gen düzenlemesinde oynadığı önemli rolün ilk kanıtlarını sağlamıştır.”⁹

Şaşırtıcı bir şekilde, son zamanlarda, iki dişi X kromozomundan birinin kapatılmasıyla, memeli hayvan hücrelerinin doz telafisi başlığı altında yapabildiklerinin sadece bir kısmının kaydedildiği ortaya çıkarılmıştır.¹⁰ Bu etkisizleştirme, X kromozomuyla ilgili genler açısından erkek ve dişi cinsiyet arasında gerçekten hayati öneme sahip dengeyi sağlar, fakat bu sefer de erkek ve dişilerin tek aktif X kromozomu genleriyle diğer tüm kromozomlar, her iki cinsiyette de çift kopya bulunan otozomlar arasında, hiç de azımsanmayacak kadar tehlikeli, yeni bir dengesizlik yaratır. Gen dozunun doğru olması gerekir, aksi takdirde bir terslik ya da sorunla karşılaşılır. Normal olarak herhangi bir otozomal ortağını kaybetmiş bir birey yaşayamaz. X kromozomları için başka yasalar mı geçerlidir?

Drosophila’nın gerçekleştirdiği, her iki dişi cinsiyet kromozomunun da aktif kaldığı ve bunun yerine bir erkek X kromozom çıktısının iki kat arttığı doz telafisi yönteminde böyle bir sorun yoktur, otozomlarda denge sağlanmıştır, bu bakımdan minik sinek daha basit seçeneği seçmiş olabilir. Bununla birlikte Susumu Ohno, hani şu ABD’de çalışan Japon asıllı, yıllar sonra yanlış adlandırılmış çöp DNA sözcüğünü literatüre kazandıran genetikçi, onların benimsemiş olduğu X kromozomunu etkisizleştirme yönteminin memelilerde bir sorun yarattığına inanıyordu. Bu nedenle cinsiyet kro-

mozomları ve genleri konusunda yazdığı kitabında, henüz 1967 yılında, tek başına X kromozomlarının etkinliğini başka kromozomlarca önceden belirlenmiş düzeye yükselten bir mekanizmanın olması gerektiğini öne sürüyordu. Bu ancak şimdi, 40 yıl sonra 21. yüzyıl yüksek teknolojisinin yardımıyla kanıtlanabilmiştir.

İnsanlar, fareler ve şempanzelerin de aralarında olduğu incelenen altı memeli türünde ve çok sayıda doku tipinde, X'e bağlı ve otozomal genlerin gen ifadelerinin seviyesi aynıdır.¹¹ Bu hem erkek hem de dişi vücut hücreleri için geçerlidir. Her iki cinsiyette de sadece bir tane bulunan aktif X kromozomlarında, o halde epigenetik olarak güçlü bir şekilde yeniden ayarlanması gerekmektedir. Bu "transkripsiyonel çıktrın" iki misline nasıl ulaşıldığı bilinmemektedir, ancak *Drosophila'* dakilere benzer mekanizmaların iş başında olabileceğine dair ilk göstergeler vardır.¹² Bir kez daha, minik sinek son derece değerli bir araştırma nesnesi olarak, olgun meyve sevgisinden başka bizimle pek çok ortak yönü olduğunu kanıtlayabilecekti.

60 yılı aşkın bir zaman önce, Murray Barr ve Evert Bertram, bir kedinin sinirlerinde nokta biçiminde bir yapıyla karşılaştılar ve onu tanımladılar. Hücre çekirdeğinde (çekirdekçik denilen yapının yakınında) bulunuyordu ve doku kesitleri de içeriği gibi aynı şekilde boyanabiliyordu. Barr ve Bertram'ın bu nedenle ilk önce "çekirdekçiğin uyduları" olarak tanımladıkları şey, iki araştırmacı bu yapının yalnızca dişi hayvanlarda bulunduğunu keşfettiğinde, cinsiyet kromatini cisimciğine dönüşmüştü. Çok geçmeden bunun hayvanlar âleminde yaygın olduğu ve insanlarda da görüldüğü anlaşılmıştı. Birkaç yıl sonra kromozom analizi mümkün

olduğunda, bu yapının X kromozomlarıyla basit bir sayısal ilişkisi olduğu ortaya çıktı: Cinsiyet kromatininin sayısı her zaman X kromozomlarının sayısının bir eksiğidir, bu $n-1$ kuralı olarak adlandırılmıştır. Sağlıklı erkeklerde (XY) bu cisimciği boşuna ararsınız, kadınlarda ise (XX) hücre başına bir tane bulunur, öte yandan kadınların (veya erkeklerin) üç hatta dört X kromozomuna sahip olduğu nadir durumlarda, bu yapılardan iki veya üç tane bulunur. Cinsiyet kromatininde tam olarak neyle bağlantı kurulabileceği belirsizdi, ancak onun kanıtı –nadir istisnalar dışında– ilk kez güvenilir bir cinsiyet tespitine izin vermiştir.

1968 Olimpiyat Oyunlarında, saç, ağız mukozası veya kan örneklerinin incelendiği Barr testi denilen cinsiyet kromatini tespiti tanıtıldı. 1950'lerin ortalarından beridir Alman yüksek atlamacı Dora Ratjen'in adının karıştığı skandaldan sonra büyük spor etkinliklerinde yaygın olarak uygulanan, sporcuların onur kırıcı bulup eleştirdiği cinsiyet belirlemek için yapılan fiziksel muayenelerin yerini aldı. (1936 Olimpiyatları katılımcısı ve daha sonra Avrupa şampiyonu olan sporcunun, bir incelemede erkek olduğu ortaya çıkmıştı. Gerçek adı Hermann Ratjen olan sporcu, yarışmalarda cinsel organlarını sıkıca bağlamış ve kendi ifadesine göre, üç yıl boyunca kadın yarışmalarına fark edilmeden katılabilmmişti. Oysa bir Barr testi, sahtekârlığını hemen ortaya çıkarırdı.)

Bu arada Susumu Ohno, hücre çekirdeğindeki kötü yapının iki dişi cinsiyet kromozomundan biriyle ilgili olduğunu farelerde kanıtlamıştı. İki yıl sonra Mary Lyon, her bir dişi hücresindeki iki X kromozomundan birinin etkisiz hale getirildiğini ve Barr cisimciği diye adlandırdığı yapıyla bunun özdeş olduğunu söyleyen hipotezini öne sürdü. Çekirdekçik uydusundan birkaç yıl içerisinde, cinsiyet kromatini ve Barr cisimciğine, oradan da, X inaktivasyonu ile devre dışı bırakılan X kromozomuna gelindi.

Mikroskobik görüntüde, etkisizleştirilmesi esnasında geçirdiği köklü değişikliklerin bir sonucu olarak, aktif ortadan tamamen farklı görünür. Başlangıçta sözünü ettiğimiz, gen promotörlerinde bulunan CpG adacıklarının hemen hemen tamamının metilasyonu sadece son adımdır. Bundan önce bir dizi epigenetik süreç iş başındadır, bu süreçler sonraki bölümlerde etraflıca ele alınacaktır (ayrıca bkz. Bölüm 13). Metilasyon, ilgili X kromozomunun inaktif durumunu sağlamlaştırarak her şeyden önce, bu durumu hücre bölünmelerinden uzak tutmak için gereken ön koşulları oluşturur. Çünkü bakım metiltransferaz durumunda, hücreler, DNA iki katına çıktığında metilasyon modelinin iki yavru moleküle tam olarak aktarılmasını sağlayan bir araca sahiptir. Bu, her iki X kromozomu için de geçerlidir. Embriyo gelişiminin henüz başlarında belirlenmiş rollerin aktif ve inaktif bir ortak kromozomda dağılımı, tüm vücut hücrelerinde ve onların yavrularında yaşam boyu korunur.

Kalıtsal moleküldeki tüm epigenetik değişiklikler gibi, gerçi X inaktivasyonu, kendisiyle ilişkili büyük ve köklü değişikliklere rağmen tersine çevrilebilir. Erken embriyonik evrelerin dışında, sadece öncü dişi üreme hücreleri inaktivasyonu tersine çevirebilir. Olgunlaşan yumurta hücrelerinde neden doz telafisine ihtiyaç duyulmadığı ve vücuttaki diğer tüm hücrelerin aksine, doğurgan yavrular elde etmek için geçici olarak iki aktif X kromozomunu idare ettiği, hatta gerektirdiği bilinmemektedir.¹³ Sonuç olarak, mayoz bölünmeden sonra, her yumurta hücresinde tam işlevli bir X kromozomu bulunur. Ancak sperm ve yumurta hücresinin birleşmesinden sonra dişi memeli embriyosunda yeni bir X inaktivasyonu döngüsü başlar.

İki X kromozomundan hangisinin susturulduğu cevaplanması gereken sorudur. Kökeni belirleyici olabilir. Bir X kromozomu babadan diğeri anneden gelir. Her iki kalıtsal molekül de hiç değilse bağlı metil grupları aracılığıyla kökenlerinin karakteristik izlerini taşıdığından (bkz. Bölüm 13, Damgalama) hücreler için ayırt edilir durumdadırlar. Böylelikle bir grup memelinin, keseli hayvanların, temelde baba X kromozomunu dolaşımdan çıkarabilmesi anlaşılır hale gelir.

Yavrularını aylarca plasenta yardımıyla vücutlarının içinde besleyen kesesiz memeli hayvan akrabalıklarında ilişkiler daha karmaşık görünmektedir.¹⁴ Fareler üzerinde yapılan araştırmalar orada da döllenmiş yumurtanın ilk bölünmeleri sırasında ilk önce babadan gelen X kromozomunun etkisizleştirildiğini göstermiştir. Bununla birlikte yuvarlak embriyonun iç hücre kütlelerinde –yani döl yatağı iç zarında (endometriyum) yuvalandıktan sonra gerçek embriyonun oluştuğu kısımda– bu inaktivasyon tekrar iptal edilir. Kısa bir süre sonra, blastosist evresinde, her şey tekrarlanır. Yine, her bir embriyonik hücrede bir X kromozomu kapatılır, ancak bu defa karar, öncül yumurta hücrelerinin dışında, kesindir ve halen oluşmakta olan tüm yavru hücrelerde geri alınamaz. Kromozomların hangi ebeveynden geldiği önemli değildir.

Daha önce sözü edilen n-1 kuralı, etkisiz hale getirilmiş X kromozomlarının sayısının (Barr cisimcikleri şeklinde görülebilen) her zaman toplam X kromozomu sayısından bir eksik olduğunu belirtir. Yani hücrenin iki şey yapması gerekir: Kaç tane X kromozomu olduğunu sayması ve sonra da sonuç birden büyükse hangisini kapatacağına karar vermesi gerekir. Londra’da bulunan MRC Klinik Bilim Merkezi’ndeki X İnaktivasyon Grubu’ndan Neil Brockdorff ve Birminghamlı

meslektaşı Bryan Turner'a göre, "40 yılı aşkın bir zamandır yapılan araştırmalara rağmen, hâlâ 'sayma' ve 'seçme' işiyle ilgilenen mekanizmaları anlamamış olmamız, hatta ana hatlarıyla bile anlamamış olmamız dikkat çekicidir".¹⁵

Bu arada bir zamanlar Mary Lyon'un öğrencisi olan ve günümüzde Wellcome Trust'ta Bilim Finansman Yöneticisi olan Sohaila Rastan daha 1983 yılındayken en azından "saymayı" açıklayabilecek, basit bir mekanizma önermişti. Araştırmacıya göre, erkek veya dişi her hücrede, bir engelleyici faktör tam olarak bir X kromozomuna bağlanır ve böylece inaktivasyonunu engeller. Varsa, diğer hepsi epigenetik süreçler tarafından kapatılacaktır. Gerçekten bu basit model deneysel bulguların çoğunu açıklayabilir. Örneğin, X kromozomunun yaklaşık 65.000 baz çifti uzunluğundaki belirli bir kısmı çıkarıldığında, erkek fare kök hücreleri kendilerindeki yegâne değerli kopyayı kapatmaya başlar. DNA parçasıyla birlikte, böylece yorumlama, hatta engelleyici faktörün bağlanma bölgesi çıkarılmış olabileceği gibi inaktivasyona karşı koruma da kaldırılmış olabilirdi.¹⁶ Bu güzel modelin sakıncası: Sohaila Rastan'ın engelleyici faktörü, bugüne kadar sadece bir hipotez olarak kaldı. Mekanizmanın yapısı hâlâ bilinmemektedir.

Hangi X kromozomunun kapatılacağına, embriyonun her bir hücresinde bağımsız olarak karar verilir. Kromozomun kökeninin bunda hiçbir önemi olmadığından hücrelerin bir kısmında anneden gelen, diğer kısmında da babadan gelen X kromozomu aktif kalır. Çünkü her ikisi de genetik olarak özdeş değildir, aksine her biri X kromozomunun 1100 geninin farklı alellerini taşıdığından biyologlarca mozaik olarak adlandırılır. Erkeklerin tersine (ya da erkek memeli hayvan-

ların) şu durumda kadınlar (ya da dişi memeli hayvanlar) X inaktivasyonu ile birlikte henüz erken embriyogenez evresinde gerçekleştirilen epigenetik DNA modifikasyonlarının bir sonucu olarak doğal hücre mozaikleridirler.

Mozaik, temel olarak çeşitli organların hücrelerinde gözlemlenebilen tipik gen aktivitesi modellerinden ayırt edilmelidir. Gerçi, her ne kadar epigenetik süreçlerden kaynaklanırlar da bir dokunun tüm hücrelerinde gereksiz genler aynı şekilde susturulurlar. Buna karşın Barbara Migeon'un da dediği gibi, "Normal kadınları karakterize eden mozaik, benzersizdir, çünkü her bir dokudaki hücreler, iki X kromozomundan hangisinin ifade edildiğine göre farklılık gösterir." Öyle ki yan yana duran, farklı yetenek ve özelliklerle tanımlanan, benzer şekilde farklılaşmış hücreler vardır. "Böyle olması, hücreler arasında etkileşim olasılığını ortaya çıkarır. Bir kadının sağlıklı mı yoksa hasta mı olduğunu belirleyen bu etkileşimlerin sonucudur."¹⁷

X kromozomlarının birinde genetik bir kusur varsa, mutasyona uğramış gen birçok hücrede ifadesini bulacaktır. Fakat mozaik içerisinde bunlar, doğru gen varyantına sahip kromozomun etkin olduğu hücrelerin hemen yakınlarındadır. Sonuç: Mutasyona uğramış bir X kromozomunun etkilenen erkekler için yıkıcı sonuçları varken (yukarıya bakın), aynı kusura maruz kalan kadınlar hastalığı ya hiçbir şikâyetleri olmadan ya da çok daha hafif seyirde atlattırılar. Barbara Migeon'a göre, kendi vücut hücre mozaığının kadınlar için "olağanüstü bir biyolojik avantaj" ifade ettiğine hiç kuşku yoktur.

Dişilere özgü mozaik yapı varoluşunun en göze çarpan ifadesi, bazı hayvanların kürk renklerinde, farelerde ve özellikle iki veya üç renkli kaplumbağa kabuğu gibi desenli tüyleri olan sevimli ve bu nedenle de popüler kedilerde bulunabilir.

Fareler Mary Lyon'u X'in etkisizleştirilmesi (X inaktivasyonu) varsayımına götürdü. Genellikle bir kürk rengi geninin iki farklı alelini taşıyan hayvanlar birbirinin aynısı karışık bir renk gösterir. Faredeki ilk X kromozomuna ait genin dikkat çekici mutasyonu 1953 yılında keşfedildiğinde, Mary Lyon tuhaf bir keşifte daha bulundu. Mutasyonlu geni taşıyan bütün erkekler ölmesine karşın dişiler hayattaydı ve alışılmadık leke desenleriyle göze çarpıyorlardı. Lyon'un düşüncesine göre farklı renklerde lekeler meydana getiren hücrelerde, her defasında başka gen varyantlarının etkin olması ve buna bağlı olarak da farklı X kromozomlarının olması mümkün müydü? Günümüzde onun haklı olduğunu biliyoruz, leke şeklindeki desenler bir hücre mozaığının sonucudur.

Sadece dişilerle sınırlı, tüylerinde beyaz zemin üzerinde kırmızı ve siyah lekeler bulunan kaliko kediler, çarpıcı renklerini X kromozomuna ait bir gene borçludurlar. Mary Lyon'un farelerinde olduğu gibi her renk lekesi bir hücre klonunun ürünüdür. Kırmızı lekeleri üreten hücrelerin her biri, embriyonik gelişimin başlarında siyah kürk rengi aleli taşıyan X kromozomunu etkisiz hale getirmeye "karar veren" tek bir hücrenin yavrularıdır; siyah noktalarda ise tersi geçerlidir. Beyaz kürk kısımlarının renklendirilmesinde, devreye başka kromozomların genleri de girer.

Hangi X kromozomunun kapatılacağının seçimi rastgele olduğundan, aynı durum renkli lekelerin dağılımı için de geçerlidir. En geç 22 Aralık 2001'de ilk klonlanan kedinin yaratıcıları bunu fark etmiş olmalıydı, çünkü o gün Copy Cat (Kopya Kedi) laboratuvar ortamının yapay ışığına gözlerini açmıştı ve CC, ufaklık bu adla çağrılıyordu, sanki altın sarısı kahverengi -gri- beyaz renkli soylu kaliko anne kedi Rainbow (Gökkuşáğı), sıradan bir sokak kedisiyle gizlice

flört etmiş gibi görünüyordu. Kaliforniya, Sausalito'da, evcil hayvan klonlamasından para kazanmak isteyen, Genetic Savings & Clone adlı bir şirket, Amerikalı ve Koreli bilim insanları tarafından CC'lerin türetilmesine sponsor oldu, ancak sonuç işletmenin iş anlayışına yarardan çok zarar vermiş olabilir. Texas A&M Üniversitesi'nden, CC'lerin bilimsel babası Mark Westhusin, "Kopyalama başımıza gelebilecek en kötü şeydi," diye dert yanıyordu.¹⁸

Klon araştırmacılarının yapacakları ilk iş için o kadar şeyin arasında üç rengi olan, bir kaliko kedi seçmiş olması tuhaftır. Dişi memeli hayvanların mozaik yapısıyla ilgili söylentiler Sausalito'ya kadar ulaşmamış mıydı acaba? Rainbow ve onun klonlanmış yavrusu CC, son DNA bazına kadar özdeş olabilirler, ancak potansiyel müşteriler için evlat edinilecek hayvanın kimliği öncelikle dış görünüşüne göre belirlenir. Gelecekte kim çok sevgili kaplan kedisinin kopyası –epigenetik X inaktivasyonu sayesinde– orijinalinden çok farklı görünürse bir klonuna binlerce dolar harcar? 2004 yılı Aralık ayında Genetic Savings & Clone ticari amaçlı klonlanmış ilk



İlk klonlanan kedi olan Copy Cat ya da CC, bir kaliko kedi olan annesinden tamamen farklı görünüyordu. Kürk deseni bir hücre mozaiki tarafından oluşturulur ve rastgeledir.

kedi olan Little Nicky'i (Minik Nicky) tanıttı. Öte yandan klonlama tekniği köpeklerde beklendiği kadar iyi gitmediği için şirket 2006 yılında kapandı.

Sarılmışlar: Histonlar ve Nükleozomlar

Bonnlu tıp profesörü Max Schultze 1861 yılında hücreyi kısa ve öz şöyle tanımlamıştır: “Hücre içinde bir çekirdek bulunan protoplazma küreciğidir.”¹ Tüm farklılıklara rağmen hem bitkiler hem de hayvanlar benzer temel birimlerden oluşmuştur ve bu nedenle hepsinin de ortak maddesel bir temeli olması gerekir.

O tarihten altı yıl önce (1855) ünlü patolog Rudolf Virchow, tüm bu hücrelerin nereden geldiğini bilimsel üslupla Latince açıklığa kavuşturmuştur: *Omnis cellula e cellula*, hücreler yalnızca başka hücrelerden meydana gelmiştir. Cansız maddeden canlıların ortaya çıkışı, yani kendiliğinden oluşum varsayımı artık kesinlikle tartışma konusu olmaktan çıkmıştı.

Peki, Max Schultze’nin hücre tanımında böylesine merkezi bir rol oynayan nükleus yani hücre çekirdeği neydi? Hücre bölünmesi sırasında kaybolmuş ve sonradan yavru hücrelerde yeniden ortaya çıkmış gibi görünüyordu. Daha önce bölünmüş müydü yoksa gerçekten yeni oluşumlar mıydı? Yıllar süren araştırmalardan sonra konuyu açıklığa kavuşturan yine bir Alman bilim insanı oldu. Kielli anatomi uzmanı Walther Flemming, Virchow’un ünlü cümlesine dayanarak açık ve kesin bir şekilde şöyle ifade etmişti: *Omnis nucleus nucleo*; yani hücre çekirdeği yalnızca başka hücre çekirdeklerinden ortaya çıkar.

Hücre bölünmesinde mitoz bölünme kavramını ortaya atan ve hücre biyolojisi tarihinde en önemli kişilerden biri kabul edilen Flemming, 1882 yılında *Zellsubstanz, Kern und Zellteilung* (Sitoplazma, Çekirdek ve Hücre Bölünmesi) adlı kitabını yayımladı. Pek çok görselle donatılan bu çalışmada, o zamanlar elde mevcut mikroskopik teknikleri kullanarak hücreler ve çekirdekleriyle ilgili kendi deneylerini ve bilgilerini sunmuştu.

Flemming ve meslektaşları için hücrenin iç işleyişi büyük ölçüde bir gizem barındırıyordu, gerçi hücre çekirdeği oldum olası özellikle gizem dolu bir yapı gibi görünmüş olmalıydı. Ne işe yarıyordu? Walther Flemming, “Çekirdek morfolojik ve kimyasal olarak hücrenin özel ve kendine has özellikleri olan bir parçasıdır, aynı hücrenin esrarengiz işlevi olan bir organıdır,”² diye yazıyordu. 1885 yılında aynı şekilde hücre bölünmesi konusunda bir çalışma yayımlayan meslektaşı Carl Rabl hayal kırıklığını gizlememişti. “Hücrenin yapısı ve çalışma prensiplerinin incelenmesi, bildiklerimizin yetersizliğini gözlerimizin önüne sermek açısından belki de başka şeylerden çok daha uygundur. Çekirdekte ve hücre gövdesinde tuhaf, kendine özgü yapılar buluyoruz ve ne işe yaradıklarını bilmiyoruz; hücre bölünmesinde, hiç anlamadığımız, dikkat çekici, neredeyse tuhaf şekiller görüyoruz ve ne anlama geldiklerini bilmiyoruz, yani çekirdeğin ne olduğu sorusuna kesin ve öz bir cevap verebilecek durumda bile değiliz.”³

İçinde ne vardır? “Sonuçta şimdiye kadar incelenen çekirdek şekillerinin büyük çoğunluğunda çubuksu yapıların ya da düzensiz ipliklerin, ayrıca sadece eklem bacaklı larvaların bir türünde uyuyan çekirdeğin içinde iplik yumaklarının bulunduğunu söylemek gerekir.”⁴ Flemming düzinelerce sayfada, çok çeşitli canlıların hareketsiz yani bölünme aşamasında olmayan hücre çekirdeklerinde gördüklerini resimlerle

tasvir etmişti. Bugünün bakış açısından, ayrıntılı açıklamaları neredeyse etkileyici görünüyor, çünkü o zamanın mikroskop teknolojisiyle hücre çekirdeğinin içindeki sırları ortaya çıkarmaya çalışmak, ancak bir büyüteçle atom çekirdeğine bakmaya çalışmak kadar başarı vaat eden bir şeydir. Çıplak DNA çift sarmalının milimetrenin iki milyonda biri (iki nanometre) bir çapı vardır ve bu nedenle bizzat modern mikroskopların bile çözünürlük kapasitesinin çok altındadır.

Flemming ve Rabl hareketsiz hücre çekirdeklerinin içinde çok az da olsa somut şeyler keşfetmeyi başarmışlardı, bölünen hücrelerin içindekiler ciddi farklı görünüyorlardı. Çekirdek zarı kaybolup, çekirdek sitoplazmanın çevrelediği bir şey olmaktan çıkarken, bir anda ortaya çekirdek iplikçikleri (yani kromozomlar) çıkarak, Carl Rabl'ın "dikkate değer, adeta olağanüstü" diye tanımladığı çeşitli bölünme şekillerinde dizilirler. İğ şeklinde incecik iplikçiklerden oluşmuş bir yapı belirginleşir ve çekirdek iplikçikleri hücre kutuplarına doğru çekilirler. Orada yeni çekirdek zarları oluşur ve zarların çevrelediği bu alanda çekirdek iplikçikleri erirler. Son olarak hücre tam ortasından boğumlanır ve her iki yavru hücre çekirdeğinde, bölünme öncesinde olduğu gibi, sadece bilindik iplikler ve çubuksu yapılar görülür. Walther Flemming ve onunla aynı dönemde yaşayan meslektaşları için perde bir kere daha kapanmıştır. Gerçekten de son derece esrarengiz bir döngüdür.

Kielli anatomi uzmanı hücreleri öncesinde sabitlememiş ve belli boyalarla renklendirmemiş olsaydı bunların hiçbirini göremezdi. Flemming'in işlevleri ve kimyasal yapıları hakkında hiçbir şey bilmediği çekirdek iplikçikleri bu şekilde yoğun bir renk alarak kolayca gözlemlenebilir ve resimleri çizilebilir hale geldi. O zamanlar kromozomlara çekirdek iplikleri deniyordu, birkaç yıl sonra ileri sürülen kromozom

kavramı ise “renkli cisim” anlamından başka bir şey ifade etmiyordu. Sadece derli toplu çekirdek iplikleri değil aynı zamanda çekirdeğin “hareketsiz” olduğu varsayılan esraren-giz ve tanımlanamaz yapıları, iplikler ve çubuksu yapıları da boyanır. Hücre çekirdeğinin boyanması esnasında rengi emen bu şekilsiz maddeye,⁵ Flemming kromatin adını vermiştir.

Günümüzde kromatinin, kromozomları oluşturan yapı olduğunu biliyoruz. Kromatin kesinlikle sadece DNA’dan oluşmaz, neredeyse aynı miktarda protein de içerir. Genetik faktörlerin kimyasal yapılarının araştırılmasında kromozom-lar başlangıçta açıkça en sevilen ve araştırılan yapılar olmuş-lardır (bkz. Bölüm 2). Daha sonra deoksiribonükleik asit zamanı geldi ve bilim yönünü hep birlikte başka uç noktaya çevirdi. DNA, “Rembrandt’ın arkasındaki ahşap çerçeve” misali, tüm biyolojik büyük moleküllerin tartışmasız yeni kraliçesi oldu. Bundan böyle kromatin proteinleri ona destek bağı sağlıyordu.

DNA’nın Paketlenmesi

Aşağıda verilen ödevi yapmanız gerektiğini hayal edin: Önünüzde, çok büyük bir salonun zemininde, farklı uzun-luklarda 46 tane ince iplik bulunmaktadır. En kısa olan 16, en uzun olan iki tanesi 80 metredir. İpliklerin gerçekte 0,002 milimetrelik bir çapı olduğundan, sizin göremeyeceğiniz kadar incedirler. Bu nedenle elinize yüz kat büyüten bir büyüteç tutuşturulmuştur, iplikler ancak büyüteçle sizin görebileceğiniz bir saç kılı boyutuna gelmektedir. Ödevi veren kişi başparmak ve işaret parmağının arasında tuttuğu bilye büyüklüğünde içi boş minik bir küreyi (çapı bir santi-metre) size uzatarak 46 tane ipliği sağlam bir şekilde kopar-madan, bükmeden bu küreciğin içine sokmanızı istemekte-

dir, iki kilometreyi bulan hatırı sayılır toplam uzunluklarına dikkatinizi çekmeden de edemez.

İki kilometre uzunluğunda kopabilecek iplikleri bir bilye-nin içine yerleştirmek mi? Eğer hemen olmaz demek yerine iplikleri bir büyüteç ve ince bir cımbız yardımıyla minik küre-nin içine tıktırmaya başlarsanız, görevi veren kişi sizi hemen yarıda keserek, sempatik bir gülümseyişle bunun o kadar da kolay olmadığını belirtecektir. Dikkate alınması gereken bazı koşullar olduğunu söyleyecektir: İplikler bir çeşit şifre içeren şeritlerdir, taşıdıkları önemli bilgilere her zaman ulaşılabil-mesi gerekir. Bundan başka, ipliklerin iki katına çıkabilmesi için küreciğin içindeki katmanlar arasında yeterince “boşluk” kalmasına da dikkat etmek gerekir. Sonuçta ortaya çıkan ve halen bir yere bağlı olan çift iplikler, kopmadan, bükülmeden ve düğümlenmeden birbirlerinden ayrılabilir olmalıdır. İki katına çıkması için gereken malzeme, gerekli aletlerle bir-likte yerleştirilmelidir. Buna ek olarak iplikler çıplak halde istiflenmemelidir, bilakis aşağı yukarı aynı miktarda ambalaj malzemesiyle birlikte yerleştirilmelidir...

Size imkânsız bir görev, asla yapılamayacak bir ödevmiş gibi gelse de her canlı hücre bunun üstesinden kolayca gelir, üstelik de 1000 kat daha küçük boyutlarda. En büyük insan kromozomlarının gerilip açılmış DNA molekülleri 80 metre değil, kabaca sekiz santimetre uzunluğundadır, ayrıca gerçek içi boş küreciğin, yani hücre çekirdeğinin çapıysa milimetre-nin yalnızca birkaç binde biri kadardır.

Bu paketleme sürecinin ayrıntılı olarak neye benzediği ve bunun yanı sıra kromatindeki protein bileşenlerinin hangi rolleri oynadıkları sorusu bugün hâlâ biyologları meşgul etmeye devam ediyor. Bu ambalaj DNA’yı sımsıkı ve kapalı bir alanda bükülme ve kopmaya karşı güvenli saklamak için yapılmış bir şey değildir. Kalıtım molekülü hayati

öneme sahip görevlerini yerine getirmek zorundadır. Çünkü Walther Flemming'in ışık mikroskopunda görülebilecek bir aktivite olmadığı için "hareketsiz" olarak tanımladığı çekirdekte aslında çılgın biyokimyasal faaliyetler cereyan eder. Hücre döngüsünün bu aşamasında, hücrenin temel yaşamsal işlevlerini güvenceye almak ve ilgili hücrenin özel görevlerini yerine getirmek için DNA'daki bilgiler okunur ve RNA'ya çevrilir. İşte bu aşamada, yakında meydana gelecek bir bölünme hazırlığı içinde DNA kendini kopyalar. Dolayısıyla durgunluktan söz etmek mümkün değildir. Buna karşın Walther Flemming gibi gözlemciler için ışık mikroskopunda aksiyon dolu hücre bölünmesi, bir bölüşüm sürecinden biraz daha fazlasıdır.⁶

Kromatin, bu nükleik asit ve proteinden meydana gelen birleşim gerçekte nasıl oluşmaktadır? Bu gizemli maddenin birden fazla şekil alabildiği zaten Walther Flemming'in yaptığı gözlemlerden anlaşılabilir. Onun çekirdek iplikçikleri dediği, bizim şimdi tipik X şeklindeki kromozom oluşumu olarak bildiğimiz yapı, kromatinin, minicik bir alana sıkıştırılmış ve hareket kabiliyetine sahip taşıma formundan başka bir şey değildir; bunun içerisinde bulunan santimetrelerce uzunluktaki iplikler, karmaşık ve günümüzde hâlâ tam olarak anlaşılamayan katlanma süreçleriyle, bir parçasında, uzunluklarının yaklaşık on binde birine inecek kadar yoğunlaşmaktadır.

Böyle sıkıştırılmış durumdaki bir kromozom, işini yapamaz. Bunun için yavru hücrelerde yeniden seyrilmesi gerekir, ışık mikroskopunda bu durum çözülme ya da ayrılma olarak ifade edilir. Karmaşık kıvrımlar gevşer, ancak her yerde aynı şekilde gevşemezler. Ayrıca optik ışıktaki "hareketsiz duran" hücre çekirdeğinde –ya da "çalışan" çekirdekte– bölgelerin farklı farklı renklendirilmesi sayesinde yoğun istiflenmiş

bölgeler gevşek yapılı bölgelerden ayırt edilebilir. Arkasında ne olduğu anlaşılmadan epey zaman önce, “heterokromatin” ve “ökromatin” kavramları türetilmişti. Işık mikroskobunda görülebilen Barr cisimciği, çalışan çekirdekte bile neredeyse tamamen, aşırı yoğunlaşmış heterokromatinden oluşan etkisizleştirilmiş X kromozomundan başka bir şey değildir.

Biyolojik müzik, sıkıca sarılıp paketlenmiş kıvrımların çözülmeye devam ettiği ökromatinde çalar. Orada muhtemelen 30 nanometre kalınlığında, böyle olmasına rağmen DNA sarmalının on katı büyüklüğünde bir lif şeklinde, kromatinin en büyük parçası bulunmaktadır. Canlı hücrelerde çıplak DNA ipliği çok nadir görülür.⁷

Bu temel lif nasıl oluşmaktadır? Uzunca bir süre proteinlerin sarmalın derin oluşuna yerleşerek ona böylece sağlam bir iskelet sağladığına inanılıyordu. Birbiri etrafında burğu burğu dolanan, DNA ve protein ipliğinden oluşan bu yapı daha sonra 30 nanometre kalınlığa kadar eski moda bir spiral kablo gibi döne döne açılıyordu.

Ancak 1970’lerde tamamen farklı bir görüntü ortaya çıkmaya başladı. Araştırmacılar, doğal yapısını olabildiğince korumak için kromatini özellikle nazik bir şekilde izole ettikten sonra DNA parçalayan enzimlerle işlem den geçirdiler. Bu nükleazlar (nükleik asitleri parçalayan enzimler) kalıtım molekülünü sadece yapışık proteinlerin koruyamadığı yerlerde kesebilir, bu yüzden buna nükleaz koruma deneyi adı verilmiştir.

Sonuç şaşırtıcıydı. Bu sindirim süreci enzimin ulaşabildiği her DNA parçası bir kez kesilecek kadar uzun sürseydi, uzun molekül zinciri hiçbir şekilde farklı farklı uzunluklarda parçalardan oluşan karmakarışık, kırpıntı yığını gibi parçalan-

maz, büyük bir kısmı yaklaşık 200 baz çifti ya da birkaç misli büyüklükte (400, 600 vs.) parçaları içerirdi. Araştırmacılar, genetik materyalin protein desteğinden yoksun, korunmasız her yerini kesip parçalayacak kadar enzimin etki etmesine izin verselerdi, sonuçta ortaya çıkan parçalar istisnasız aynı uzunlukta, tam 147 baz çifti uzunluğunda olurdu. DNA'yı enzimlerin saldırısından koruyan proteinlerin düzenli olarak, tekrar tekrar DNA sarmalına tutunduğu açıkça görülmektedir.

1974 yılında Tennessee Üniversitesi'nden Ada ve Donald Olins, bu düzenli yapıyı elektron mikroskobu altında görünür kılmayı başardılar. Kaydettikleri meşhur görüntüde, ince bir ipliğin, üzerine düzenli aralıklarla tıpkı bir ipe dizilmiş inci taneleri gibi yuvarlak, koyu renkli minik topakların yapıştığı DNA olduğu tahmin edilebilir. Onlar gördükleri bu topakçıklara, İngilizce "çekirdeğe ait" yani "nuclear" sözcüğünün nu'sunu alıp yanına da cisim anlamındaki body sözcüğünü ekleyerek, *nu-cisimciği* anlamına gelen *nu-body's* ismini verdiler. Bu nu-cisimciklerinin tam olarak neyi ifade ettiği ve nelerden oluştuğu başlangıçta belirsizliğini korumuştur, ancak aynı yıl Roger Kornberg ve başkaları nu-cisimciklerinin yapılarını açıklığa kavuşturmayı başardılar. Nu-cisimciklerinden nükleozom'a gelindi.

1974 yılı, günümüzde bazılarınca modern epigenetiğin doğduğu yıl olarak kabul edilir. Zira yıllar sonra, nükleozomların kromatin için temel paketleme birimleri olmaktan çok daha fazlası olduğu anlaşılmıştı. Araştırmacılar adeta DNA'nın bekçileriyle karşılaşmışlardı.

Ton Balığı Konserve Kutuları ve Daha Fazlası

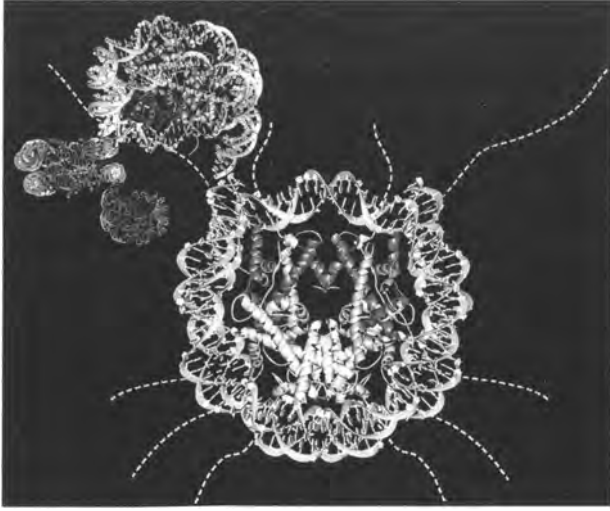
Nükleozomlar, en fazla 135 aminoasitten meydana gelen proteinlerin nispeten küçük bir grubu olan histonlardan oluşur.⁸

Neyse ki çeşitli histonlar şifreli harf dizileriyle adlandırılmak yerine basitçe ardışık olarak numaralandırılmıştır.

Nükleozomun çekirdek parçacığı bu histon molekülleri-
nin sekizinden oluşur, en ortada H3 ve H4 histon protein-
lerinin iki dimeri (birleşimleri), yukarı ve aşağıda sırasıyla
H2A ve H2B'den oluşan bir bağlantı bulunur. Bu histonlar
bir araya gelince çapı on bir ve yüksekliği beş nanometre olan
yassı bir silindir oluştururlar. DNA ipliği, ton balığı konserve
kutusu şeklindeki bu yapının etrafına, bir bobin çekirdeğine
dolan tel gibi iki turdan eksik sarılır (bkz. sayfa 128'deki
resim). DNA ipliği bir nükleozom çekirdeğinden diğerine
uzanır, bu hareketiyle ortaya çıkan şey, elektron mikrosko-
bunda görülebilen inci kolyeye benzeyen bir yapıdır.

İki nükleozom çekirdeği arasındaki bu çıplak, korumasız
DNA'ya bağlayıcı DNA denir.¹⁰ Bağlayıcı DNA, yukarıda
sözü edilen nükleaz koruma deneylerinde parçalanan enzim-
lerin saldırdığı noktadır. Bu enzimler rahatsız edilmeden
işlerini bitirmelerine izin verildiğinde, DNA ipliğini tam
da genetik materyalin artık histonlara bağlanamadığı ve
nükleozom çekirdeğini terk ettiği yerlerde keserler. 147 baz
çifti tam da histon kompleksinin etrafını hemen hemen iki
tur dolanmayı sağlayacak miktarda DNA'ya karşılık gelir.
Onu takip eden birleştirici DNA insanlarda 50 ila 60 baz çifti
uzunluğundadır, ancak diğer organizmalarda belirgin biçim-
de daha uzun olabilir.

DNA'ya bağlanan proteinlerin çoğu birkaç bin molekülle
yetinebilir. Bununla birlikte her insan hücresi yaklaşık 30
milyon nükleozom içerir, buna göre her bir histon tipinden
en az 60 milyon molekül bulunur. Böylesine olağanüstü
miktarda protein üretmek zorunda olan biyokimyasal üretim
bantları, DNA'yı iki katına çıkarma mekanizması gibi ışık
mikroskobu altında "hareketsiz" görünen çekirdekte aynı



Luger Laboratuvarları'nda hazırlanmış bir nükleozom gösterimi. Ortasında, sekiz histon molekülü çekirdek parçasığını (koru) oluşturur, onun da etrafında yaklaşık bir buçuk tur dönen DNA sarmalı bulunur.

zamanda başlatılır.¹¹ Yeni DNA üretimi ve onun nükleozomlarla donatılması birlikte gerçekleşir. Nükleozom çekirdeklerinin yüzeyi mükemmel olmayıp bilakis üzerlerinde minicik girinti çıkıntı ve çukurlar bulunduğu için, DNA sarmalı bazı yerlerde, özellikle sarımların iç kısmında sıkıştırılır. Belli diziler nispeten sorunsuz sıkıştırılabilir, bu da bu dizilerinin nükleozom çekirdeklerine neden diğerlerinden daha kolay bağlandığını açıklar. Esasen karmaşık histon yapıları DNA üzerinde herhangi bir noktaya bağlanabilirler. Bira mayası genomundaki 380.000 nükleozomun tam dağılımı üzerinde yapılan en son araştırmalar¹² kesinlikle dizilim tercihlerinin dağılımları üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ya da tersine, İsrailli ve Amerikalı araştırmacılardan oluşan ekibin yazdığı gibi "Genom dizisi,

nükleozomların canlı içindeki organizasyonları için yüksek öngörü değerine sahiptir.”¹³

Histon çekirdeklerinin dağılımı, diğer faktörlerden etkilendir, ama baz dizleri aracılığıyla nükleozomların etrafında nerede birbirine çok yakın sarılıp nerede sarılmayacağı kararını verenin en azından DNA’nın kendisi olmadığı açıktır. DNA’daki belli baz dizileri pozitif veya negatif yerleştirme sinyali işlevini görürler.¹⁴ Negatif yerleştirme sinyali gönderdikleri durumda, sinyal dizilerinin ve onların komşuluklarının nükleozomlarda orantısal olarak zayıf kalmasına neden olurlar, çünkü esas olarak saf veya karışık adenin veya timin zincirlerinin olduğu bu baz dizileri, DNA’ya belirli bir sertlik verir, böylece artık histon çekirdeğinin etrafına sarılamazlar. Araştırmacıların mayada buldukları pozitif sinyaller, onların insanlardan, tavuklardan ve meyve sineklerinden seçmiş oldukları dizilerdeki nükleozomların konumlarını tahmin etmelerine yardımcı oldu. Görünüşe bakılırsa, DNA dizisiyle nükleozom yoğunluğu arasında bulunan bağlantı, hücre çekirdeğine sahip organizmaların hepsi için geçerlidir. DNA baz dizisi buna göre sadece proteinlerin aminoasit dizisini kodlamakla kalmaz aynı zamanda kendisinin nükleozomlarla donatılması için gereken önemli bilgileri –ikinci bir kodu– da içerir.

Histon çekirdeklerinin sarılmasından dolayı bir kromozomun DNA ipliğinin uzunluğu yaklaşık üçte biri oranında azalır. İnci kolyeye benzer basit nükleozom dizili zincirin çapı takriben on nanometre kadardır. Bu yüzden de üç kat daha kalın temel iplik yapısının nasıl oluşturulduğu henüz açıklanamamıştır. İşte burada biraz daha büyük beşinci histon H1 (ve çeşitli alt türleri) devreye girer. Rolü bugüne kadar tartışmalı kalmıştır, öte yandan her yeni araştırma olası işlevlerinin başka başka yönlerini ortaya çıkarmaktadır.¹⁵

Bağlayıcı histon H1 diğerleri arasında DNA'yı nükleozoma tutturmaya ve komşu nükleozomların üst üste kıvrılarak sıkıca paketlenmesine yardımcı olan bir kelepçe görevi görür. Bağlayıcı histon H1'in nerede eklendiği, DNA-nükleozom kompleksinin dışında mı yoksa DNA ile nükleozom çekirdeği arasında mı devreye girdiği belli değildir.

Bilim insanları nükleozomları her türlü yöntemi kullanarak analiz edip ölçerken ve böylece milimetrenin on milyonda birini bulmayan yapılarının gerçek görüntüsünü ortaya çıkartırken,¹⁶ kromatinin bir sonraki daha yüksek paketlenme düzeyinde, 30 nanometrelilik iplik yapısında anlaşmazlık sürüyor. Birbiriyle rekabet eden çeşitli yapı modelleri karşı karşıya gelmiştir. İlk başlarda nükleozom zincirinin tıpkı DNA'nın kendisi gibi, sadece 30 nanometre kalınlığında sarmala sarılacağına inanılıyordu, buna karşın ETH Zürich'in¹⁷ (Eidgenössische Technische Hochschule Zürich / İsviçre Federal Teknoloji Enstitüsü) yaptığı araştırmalara göre günümüzde daha karmaşık bir yapı tercih ediliyor. Bununla birlikte böyle ortaya çıkan DNA nükleozom bandı sarmal oluşturmadan önce, nükleozomlar başlangıçta zikzak şeklinde birbirine yakın ve yan yana yerleşir. Belki de tek bir yapı yoktur, aksine birçok farklı düzenleme bir arada bulunabilir. Ne olursa olsun bu 30 nanometrelilik iplikten tamamen yoğunlaşmış bir kromozom meydana getirebilmeleri için gitmeleri gereken hâlâ uzun bir yol vardır. Kelimenin tam anlamıyla karmakarışık, birbirine geçmiş ayrıntılar büyük ölçüde bilinmezliğini korumaktadır.

Histonlar proteindirler. Birleşimleri bazı ilginç özelliklere sahip özel histon genlerine kodlanmıştır. Çeşitli organizmalar karşılaştırıldığında H1 geninin –ve dolayısıyla da H1 proteinin– çok değişken olabileceği ortaya çıkarken, nükleozom çekirdeğine ait histonların (ve dolayısıyla da genlerinin)

bilimin bildiği en iyi korunmuş proteinlerden olduğu anlaşılmıştır. H4 histonunda bezelye ve ineğin dizilimlerinde 102 aminoasitten sadece ikisi farklılık gösterir, bu yüzden yüz milyonlarca yıl boyunca neredeyse hiç değişmeden kalmışlardır, bu da olağanüstü biyolojik önemlerinin güçlü bir göstergesidir. İnsan yapımı hiçbir depolama ortamı, bilgileri bu kadar uzun süre muhafaza etmede yanlarına bile yaklaşamaz. Anlaşılan DNA ve nükleozomdan oluşan sistem yaşam hikâyesinin daha çok başlarında, bu şekilde histonların aminoasit dizisindeki neredeyse her değişiminin sakıncalı bulunup, negatif seçilime kurban gideceği en uygun şekle getirilmişti.

Çok sayıda histon geni bulunur ve genellikle beş histon geninin hepsinin de farklı farklı sırayla bir araya geldiği kümeler halinde toplanırlar. İnsanlarda bu tür dört küme bulunmuştur, üçü birbirine yakın kromozom 6'da, biri de en büyük kromozom 1'in üzerindedir. Örneğin insanlarda bu şekilde histon H3'ün on bir gen kopyası bulunur, bunlardan on tanesi aynı proteini kodlarken içlerinden sadece bir tanesi hafifçe değiştirilmiş bir varyantı kodlar. Küme içinde yer alan histon genlerinin hiçbirinde intron yoktur.¹⁸

Kümeler halinde bulunan histon genlerin her iki özelliği de –tekrarlarla artan sayıları ve intron eksikliği– tahminen, hücrelerin nispeten kısa süre içerisinde, DNA'nın kopyalanma evresinde, kalıtım molekülünü nükleozom çekirdekleriyle donatmak ve yakında oluşacak hücre bölünmesine hazır duruma getirmek için çok sayıda histon üretmek zorunda olması gerçeğiyle ilgilidir. Çok sayıda olmaları birçok genin eş zamanlı olarak okunmasını sağlar, ayrıca hiç intron bulunmadığından, parçalara ayırma ve nihai protein şablonu üretimi sırasında bilgi içermeyen ara dizilerin kesilip çıkarılması gerekmez. Histon üretiminde hücreler zorunlu olarak turboya geçer.

Endüstriyel Bir Devrim: Kromatinin Yeniden Şekillenmesi

Kromatin bölümlerinin, hatta kromozomların belli kesimlerinin aralıksız, sıkıca paketlenmiş heterokromatin¹⁹ şeklinde bulunduğu meyve sineği *Drosophila*'da, toplam genomun yaklaşık yüzde 40'ını oluşturduğu söylenebilir. İnsanlarda yaklaşık yüzde yedilik oranla belirgin biçimde daha düşüktür. Bu heterokromatinin gerçek yapısı hakkında çok az sağlam bilgi vardır. Ancak şurası açık ve nettir, yıllardır tahmin edildiği gibi heterokromatinin tek bir türü yoktur, aksine en az on çeşit, her biri kromatine bağlanan proteinlerle tanımlanan farklı türleri vardır. Bu proteinlerin büyük bir kısmı halen bilinmemektedir.²⁰ Dahası bu alanlar, dişi memeli hayvanların ikinci kromozomu gibi, büyük ölçüde kapatılmış yani etkisiz hale getirilmiştir. Bu kromatin durumlarından bazıları birçok hücre döngüsü boyunca sabittir ve güvenilir bir şekilde kalıtımla aktarılır, diğerleri ise sadece kısa süreliğine mevcuttur. Oluşturuldukları gibi kısa sürede de tekrar dağılırlar.

30 nanometrelik ipliğin yapımıyla ilgili çeşitli fikirler incelendiğinde, aktif ökromatinde büyük bir emekle paketlenen bu kalıtım molekülünün gerçekten de görevini hâlâ nasıl yerine getirdiğini hayal etmek zordur. Kopyalandığında ya da RNA'ya çevrildiğinde, DNA ip merdiveninin iki ipliği kısmen birbirinden ayrılarak, kullanım yerlerinde büyük enzim komplekslerine ulaşmak zorundadır. DNA, kendi kendilerine yoğun ve karmaşık üç boyutlu bir yapıya kümeleşen nükleozom çekirdeklerinin etrafına sıkıca sarıldığında bu nasıl olabilir? Çok sayıda düzenleyici işlevi gören madde kendi bağlantı yerlerine nasıl ulaşacaktır? Bu koşullar altında DNA metillenmesi nasıl başarılı olabilir? Son olarak önemli noktalardan biri de hücrenin hayati öneme sahip moleküler

onarım ekipleri DNA'daki kırılmaları onarmak veya yanlış bazıları değiştirmek için operasyon bölgelerine nasıl ulaşabilecekler?²¹

Bu zorlukların bir kısmından kaçınmak için hücrelerin yakın zamanda keşfettikleri bir stratejiden söz etmiştik. DNA dizisi nükleozomların dağılımında etkili olursa, belirli sinyal dizileri histon komplekslerinin birikip büyümesini engelleyerek önemli, sık sık ihtiyaç duyulan bölümler açık tutulabilir. Ökromatin açısından bu, genlerin iki sınıflı bir topluluk oluşturmaya yol açacaktır, genlerden bir kısmının açma-kapama anahtarları ve düzenleyici bölümleri nükleozomların tıka basa dolu karmaşıklığında gizlenirken diğerleri her zaman serbestçe erişebilir olacaktır.

Aslında maya genomunda böyle nükleozom açısından fakir yüzlerce alan tanımlanmıştır.²² Bunlar o kadar belirgindir ki, araştırmacılar birbirini izleyen kromatin bloklarını ayıran sınırlardan söz ederler. Bu sınır bölgelerinde veya yakınında bulunan düzenleyici DNA dizilerinin (örn. promotörler, hızlandırıcılar ve transkripsiyon faktörü bağlanma yerleri) temel genlere ait olduğu ve onların kapatılmasının ilgili organizmaların ölümüne sebep olduğu anlaşılmıştır. Promotörleriyle birlikte iyi düzenlenmiş nükleozom labirentinde bir yerlerde muhafaza edilen genler buna karşın sadece belli koşullarda gereklidir. Demek ki kalıtım molekülünde kayıtlı bilgilere giden yolun nükleozomlardan, dolayısıyla da DNA bekçilerinin denetiminden geçtiği açık ve nettir. Bununla birlikte ilk gen tipinde sorunla karşılaşılır, genin açıkta kalan promotörleri anında erişime olanak sağlar. Nükleozom yönünden fakir alanların sınırları yalnızca 100 ila 200 baz çifti uzunluğunda olduğundan, bir insan geninin ortalama boyutu ancak 27.000 baz çiftidir. Ayrıca önemli genler buna göre yüzlerce nükleozom boyunca uzanmaktadır.

Kalıtım molekülü DNA ve onun bilgilerini işleyen enzimler üzerlerine düşen işi yapacaklarsa, nükleozomların ya kaybolması ya da bir ipe gevşekçe dizilmiş inci taneleri gibi yer değiştirebilmesi yani hareket etmesi gerekir.

Her ikisi de mümkündür, hatta daha da fazlası. Bilim, kromatin yapılarının inceliğini ve çeşitliliğini daha fazla araştırıp öğrendikçe, bu şaşırtıcı maddeyle ilgili hiçbir şeyin son halini almadığı açıkça anlaşıyor. 30 nanometrelilik ipliğin görüntüleri ve üç boyutlu bilgisayar modelleri hareketsiz, kafa karıştırıcı yuvarlak bir sistemin üzerine bağlanmış adeta sert, bükülmez bir yapıyı akla getirmektedir, araştırmacılar son derece “canlı ve hareketli”, oldukça dinamik bir sistemle uğraşmaktadırlar.

Evanston’daki Northwestern Üniversitesi’nden Jon Widom liderliğinde bilim insanlarından oluşan bir ekip ne kadar canlı olduğunu ortaya çıkardıklarında şaşakalmışlardı.²³ Yalıtılmış nükleozomlar üzerindeki biyofiziksel ölçümlere göre, DNA adeta aşırı sınırlı bir yılan gibi, sıyrılıp yıldırım hızıyla nükleozomdan ayrılabilir. On ila elli milisaniyeliğine ardında bir histon kompleksi bırakır, sonra yine aynı yıldırım hızıyla kıvrılır ve 250 milisaniye bu pozisyonda kalır; bu hareketi saniyede dört kez tekrarlar. DNA’ya bağlanmak isteyen protein molekülleri tam olarak bağlanma fırsatı bulacaktır. Bununla birlikte, DNA’nın davranışının bu yeni, değişken yönünü geniş bir nükleozom ağında da gösterip gösteremeyeceğinin elbette kanıtlanması gerekir.

Histon kompleksleri yerinden oynatılacak, sökülüp parçalara ayrılacak veya değiş tokuş edilecek olursa, yaşam klasik araçlardan birini kullanır. Başka pek çok merkezi hücre işleminde olduğu gibi, gerçek protein devleri işe koşulur, onların karşısında kromatin histonları adeta cüce gibi görünür. Merkezi bir iskele proteini etrafında gruplanmış olan bu

yapılar, kullanım yerlerinde bir bakıma tek bir işlemde aynı anda birkaç görevi birden yerine getiren ve böylece karmaşık reaksiyon zincirlerini harekete geçiren 15 kadar özelleşmiş alt birimler içerirler. Tek tek alt birimleri çeşitli kimyasal uzmanlıkları olan başkalarıyla değiştirmek mümkün olduğundan, enzim kompleksleri gerektiği gibi bir araya getirilebilir ve her biri farklı dokularda belirli görevler üstlenebilir. *Nature* dergisinde yayımlanan bir araştırma makalesini kaleme alan yazarlar, bu bağlamda “bir sanayi devriminden” söz ederler.²⁴ Bu bakış açısına göre, makine yapma yaşamın en eski icadıdır ve insanın özel bir başarısı sayılmaz.

Örneğin DNA’nın kopyalanmasında ve proteinlerin sentezlenmesinde çok işlevli protein makineleri kullanılır. 1990’ların başından beri bunların nükleozomları idare ettikleri bilinmektedir. Kromatin yeniden modelleme kompleksleri yapım, onarım ve kurtarma hizmetlerinin bir arada olduğu komplekslerdir, nükleozomların parçalanmasını, inşa edilmesini ve yeniden biçimlendirilmesini sağlarlar ve aynı zamanda hücrenin sağladığı yakıtı parçalayarak tüm bu işler için gereken enerjiyi üretirler.²⁵ Nükleozom histonları ile DNA, birbiriyle gerçek (kovalent) kimyasal bağ oluşturmaları da 100’den fazla temas noktasında daha zayıf kuvvetlerle bir arada tutulurlar.²⁶ Tıpkı bir cırt cırt tutturgaçta olduğu gibi çok sayıda zayıf çekim gücünden toplamda nispeten sağlam bir bağlantı oluşur. Bunları çözmek için hücrenin güç veya enerji kullanması gerekir.

Bu protein makinelerinden ilki, bira mayası *Saccharomyces cerevisiae*’de keşfedildi ve akılda tutulması kolay SWI/SNF adını taşıyor. Yıllar geçtikçe, insanlarda ve farelerde de doğrulanan, geniş bir yeniden modelleme kompleksi ailesinin başına geçecek şekilde gelişti. Bu moleküler makineler bütün bir nükleozomu ve onun bağlayıcı DNA’sını içine alabile-

cek kadar büyüktür. Özel alt birimler, kalıtsal molekülü üç yerden paketler, sarmalı histonların tutturucısından ayırır, bağlayıcı DNA'yı nükleozoma çekerek çekirdeğin etrafında dolanan böyle bir DNA ilmeği veya yumrusu oluşturur. Hareket eden nükleozom değil, her salınan enerji dozuyla histon çekirdeğinin etrafına biraz çekilen DNA'dır, tıpkı sabit makaraların üzerine kabaca eğri büğrü sarılan bir ip gibi. Bunun yanı sıra ne kadar DNA'nın hareket ettiği, her defasında kullanılan yeniden modelleme komplekslerine bağlıdır. Parçaların uzunluğu, birim enerji artışı başına 9 ila 52 baz çifti arasında değişir.²⁷

Yeniden modelleme komplekslerinin bu etkinlikleri elbette geride, tıpkı tahta boncukların birlikte sağa veya sola itilebildiği, eski bir hesap makinesi olan abaküste olduğu gibi, farklı uzunluklarda bağlayıcı DNA'ları olan çok düzensiz bir nükleozom modeli bırakır. Diğer protein makineleri karışıklığı düzelterek çekirdek parçacıkları arasında tamı tamına eşit boşluklarla düzenli bir nükleozom zinciri oluşturulmasını sağlar. Böylesi düzenli bir sıralama, muhtemelen heterokromatinin kapatılmış olduğu alanlarda son derece sıkı paketleme için bir ön koşuldur.²⁸

Kromatinin Yeni Dinamiği

Geçen yüzyılda doksanlı yıllara gelindiğinde, histon kompleksleri sadece sımsıkı hücre çekirdeğinde DNA'nın güvenli bir şekilde muhafaza edilmesini sağlayan ve uzun sarmal ipliklerin yoğunlaşması esnasında, hücre bölünmelerinde kromozomların taşınmasına katkıda bulunan paketleme proteinleri olarak görülüyordu. Bununla birlikte o zamandan beri bu durağan görüntü, sırf bu yüzden değilse de özellikle kromatinin yeniden modellenmesinin keşfiyle değişmiştir. Günümüzdeyse nükleozomlar kromozomla ilgili tüm önemli

süreçlerde, transkripsiyonda, DNA'nın kopyalanmasında ve onarımında büyük etkiye sahip dinamik yapılar olarak görülmektedir.²⁹ Bu işlemlerin her biri, doğrudan DNA'ya çıkan bir yol gerektirir, bu yol nükleozomlardan geçer, onların özellikleri ve DNA'yla aralarındaki etkileşimin doğası tarafından belirlenir. Kromatin, bir yandan DNA'nın bilgilerini kullanılabilir hale getirmek ve diğer yandan da belirli bölümleri geçici veya kalıcı olarak kapatmak için sürekli yeniden yapılanma halindedir. DNA'nın baz dizisi bu devamlı yapılanma işinden etkilenmeden aynen kalır, tıpkı rafları değiştirilen, duvarları, zeminleri ve tavanları yenilenen, yeni borular ve kablolar döşenen bir kütüphanedeki kitapların içeriği gibi. Bu nedenle birçok araştırmacı nükleozomun keşfedildiği yılı modern epigenetiğin başlangıcı olarak kabul etmektedir.

Kromatinin bu dinamik yeni görüntüsüne giderken, moleküler genetiğe özgüymüş gibi görünen bir örüntü tekrarlandı. Yaşamsal süreçlerin gerçek karmaşıklığı başlangıçta belirgin biçimde küçümsenir, ancak zamanla basitlik çeşitliliğe dönüşür.

Böylece birkaç yıl içerisinde "bir kromatin yeniden modelleme kompleksi"nden, her biri farklı görev ve uzmanlıklara sahip, kısmen büyük en az beş aile ortaya çıktı. Aynı kader anlaşılan nükleozomların da başına gelmiştir. Çünkü DNA'nın tamamında aynı bileşim ve yapıya sahip olan nükleozom yoktur.

Sekiz histon bileşeninden oluşan klasik oktamere (1974), günümüzde nükleozom (1981), leksozom (1983), tetrazom (1999), heksazom (2002), altozom (2005) ve reverzom (2007) katılmıştır. Histon komplekslerinin keşif hikâyesine tarihsel bir bakış, Fransız araştırmacılar Christophe Lavelle ve Ariel Prunell'e göre, nükleozomların "şekillerinin karşılaştırıldığı 'ton balığı konserve kutularından' başka hemen hemen her

şey olabileceğini” açıkça ortaya koymaktadır.³⁰ Nükleozom ailesinin kısmen dört, altı veya on altı histon bileşeninden oluşan bu yeni üyelerinden neredeyse hiçbiri için, kromatinde nerede ve ne zaman bulunabilecekleri, hangi özelliklere sahip oldukları ve her şeyden önce bağlandıkları DNA parçaları açısından varlıklarının ne gibi sonuçlar doğuracağı tatmin edici bir şekilde aydınlığa kavuşturulamamıştır. Lavelle ve Prunell’e göre klasik nükleozom, “açıkça ailenin başıdır ve bazı üyeler diğerlerinden daha önemli olabilir, fakat kesinlikle hepsine ihtiyaç vardır”.³¹ Hiç şüphesiz aile büyümeye devam edecektir. 30 milyon nükleozomuyla tek başına insan genomunda hâlâ birçok yeni şey keşfetme olanağı vardır.

Fransızlar bu tahmini daha yazmaya fırsat bulamadan belirgin bir yerde aileye yeni bir katılım daha oldu.³² Steven Henikoff liderliğindeki bir Amerikan araştırma ekibi tarafından meyve sineği (*Drosophila melanogaster*) kromatininde araştırılıp bulunan en genç üye, geçici olarak hemizom olarak adlandırıldı, çünkü her biri H2A, H2B ve H4 tiplerinden biri ve özel bir H3 varyantı olan sadece dört histon molekülünden oluşuyordu. Hemizom çok sayıda kromozomda ve özellikle X şeklindeki kromozomların bel bölgesinde, iki kardeş DNA molekülünün hücre bölünmesi sırasında ayrılmasından önce birbirlerine bağlandıkları merkezde bulunur. Daha küçük boyutu nedeniyle, hemizomun etrafına sarılan DNA, 120’den az baz çifti içerir, buna karşılık bitişindeki bağlantı parçası daha uzundur.³³

Kromozomların Beli Sentromerler

Steven Henikoff’a göre sentromerler “genom araştırmalarının kara delikleridir”. Orada bulunan dizilerin yapısıyla ilgili nedenlerden ötürü, 46 insan sentromer bölgesinden hiçbiri bugüne kadar ayrıntılı olarak deşifre edilmemiştir. İnsan

DNA dizisinin tanıtılmasından neredeyse on yıl sonra, İnsan Genomu Projesi'nin sonuçlarıyla beslenen veritabanları bu nedenle hâlâ eksiktir. DNA'daki toplam miktarla karşılaştırıldığında, bu beyaz noktalar, genom haritamızda ihmal edilebilecek kadar küçük görünür. Buna karşın, kromozom başına en az 500.000 ila 1.500.000 baz çifti içerirler.³⁴

Aslında, sentromerlerin tam konumunun, kendi baz dizisi tarafından belirlenmediği konusunda genel bir fikir birliği vardır. Bu pozisyon, her kromozomun ayırt edici özelliğidir ve genellikle onu biri uzun diğeri kısa iki kola böler. DNA'nın geri kalanından ayırt edilen tipik diziliş motifleri, orada görünmez. Neosentromer³⁵ adı verilen, nadiren kendiliğinden beliren yeni oluşumlar, pratik olarak her yerde, kalıtsal sentromerlerin olduğu konumlarla en ufak bir bağlantısı anlaşılmayan diziler halinde ortaya çıkabilir (aşağıya bakınız).

Bu arada, sentromerler üzerine yapılan yoğun araştırmalar, kromozomlar içindeki konumlarının epigenetik bir mekanizma tarafından düzenlendiğine dair bol miktarda kanıt ortaya koymuştur.³⁶

Halledilmesi gereken görev herhalde bundan daha fazla sorumluluk yükleyemezdi. Walther Flemming'in daha önce tanımlanmış olduğu sentromerler, genel olarak en temel yaşam süreçlerinden biri olan düzenli bir hücre bölünmesi gerçekleşmesi için hayati öneme sahiptir. İşte burada³⁷ iğ iplikleri, yavru kromozomları birbirinden ayırmaya ve hücre kutuplarına çekmeye başlar. Görev açıkçası, iğ ipliklerine sağlam başlangıç noktaları sağlayan bir yapı oluşturmak ve yavru kromozomların ayrılması esnasında ortaya çıkan ciddi çekim gücünü, protein ekiyle birlikte kalıtım molekülleri zarar görmeyecek ve yeni oluşacak hücre çekirdeklerinin kucağına sağlam ve güvenli bir şekilde aktarılacak şekilde yakalamaktan ibarettir.

Sentromerlerin oluşumu, muhafazası ve kalıtımıyla ilgili bir şeyler ters giderse, bu durum kromozomların parçalanması ve korkunç bir bölünme kargaşasıyla sonuçlanabilir. Tüm insan gebeliklerinin en az yüzde beşinde hatalı hücre bölünmeleri, kromozomların kaybına veya kazanılmasına neden olur. Anöploidi denen bu durum, zamansız fetüs kaybının en önemli genetik nedeni ve ağır zihinsel engelliliğinse en yaygın nedenidir.

Sadece sentromerlerin alanındaki nükleozomlara (veya hemizomlara) yerleştirilen CenH3 histon varyantı, belirleyici bir rol oynar.³⁸ Kimyasal olarak değiştirilmiş bu H3 molekülleri, iğ iplikleriyle temas eden ve yavru kromozomların sorunsuz bir şekilde ayrılmasını sağlayan yapılar için kristalleşme noktaları olarak işlev görür. Normal donanımlı histon çekirdeği gruplarıyla dönüşümlü olarak, DNA'yı katlayarak dışarıya yani kutuplara doğru yönelen nükleozom blokları oluştururlarken H3 nükleozomları içe doğru bakarlar.³⁹

Halihazırda Freiburg'daki Max Planck İmmünobiyoloji Enstitüsü'nde bir laboratuvarı yöneten Patrick Heun'un araştırmaları, normalde kromozom başına tamı tamına bir sentromer oluşturan histonların aslında bu özel histonlar olduğunu göstermektedir.⁴⁰

Heun ve Amerikalı meslektaşları, bir gen tekniği hilesiyle *Drosophila* hücrelerinin alışıldan çok daha fazla CenH3 üretmelerini sağladılar. Aşırı üretim yapmayan ve buna benzer bariz daha fazla H3, yani normal nükleozom histonu üreten hücreler (ve sinekler) kontrol görevi görüyorlardı.

Her iki kontrol düzenlemesi de kesinlikle hiçbir anormallik göstermezken, standart ölçünün çok üzerinde uyarılmış CenH3 üretimi olan hücrelerde işler karışmış ve kontrolden çıkmıştı. Bundan etkilenen hayvanlar ciddi gelişimsel bozukluklardan acı çekerek ölüyordu. Peki, ne olmuştur?

Normalde sadece sentromer yakınlarında bulunan histon varyantından, tüm kromozom boyunca ve özellikle de aktif ökromatin nükleozomlarının içine birdenbire çok aşırı miktarda histon yerleşmiştir. Yanlışlıkla CenH3 ile donatılmış bu kromatin parçalarının çoğunda artık iğ ipliklerinin tutunma noktaları olarak işlev gören yapılar oluşmuştur. Daha sonrasında meydana gelen hücre bölünmesinde bir hasar tablosu gözler önüne serildi. İplikler bunun için oluşturulmuş özel bir bölge yerine artık hassas kromozomların birçok yerinden aynı anda, genellikle de zıt yönlerde çekiştiriliyordu. Bazı kromozomlar hücrenin iki kutbu arasında kelimenin tam anlamıyla paramparça olmuştu. DNA'da veya diziliminde hiçbir şey değişmemişti, gösteriye sadece pasif olarak katılmıştı. Sıradan kontrollerle test hücrelerindeki kromozomların karışıklığı arasındaki tek fark, bir histon varyantının hiç olmaması gereken bir yerde, kromatin bölgelerinde bulunmasıydı.

1990'ların başlarında, Avustralya, Parkville'deki Royal Children's Hospital'ın (Kraliyet Çocuk Hastanesi) bilim insanları, insanlardaki ilk neosentromer vakasını tanımladı. Yıllar içerisinde nadiren kendiliğinden oluşan bu yeni yapıların, çoğunlukla çocuklarda ciddi gelişim bozukluklarına yol açan 60'tan fazlasını belgelediler.⁴¹ Son derece sağlıklı olmasına rağmen yedi yaşındaki bir kız çocuğunu hafif bir zihinsel engeli nedeniyle rutin bir muayeneden geçirdiklerinde, incelenen hücrelerin hepsinde yenilenmiş bir neosentromerle karşılaştılar.⁴² Dört numaralı kromozom çiftinden birinin üzerindeydi. Araştırmacılar ailenin başka üyelerinin de kromozom incelemesi yaptırmalarını istediler ve küçük kızın erkek kardeşi ve babasında da aynı yeni oluşumdan

buldular. Büyükanne farklı konumlanmış sentromere sahip olmadığından bu baba tarafından olan büyükbabadan kaynaklanıyor olmalıydı, dolayısıyla en az iki nesilden fazladır güvenilir bir şekilde kalıtımla aktarılmıştı. Eski sentromer ilgili kişilerin hepsinde değişmemiş olmasına karşın aktif değildi. Aksi takdirde ne sağlıkla ilgili bozukluklar ne de genetik kusurlar anlaşılabilirdi. Baba ve erkek kardeşin sağlığı mükemmeldi ve normal zekâyâ sahiptiler, kızın hafif zihinsel engelinin başka sebepleri olabilirdi. Sentromerin konumu sadece epigenetik olarak belirlendiğinden, muhtemelen insanlarda epigenetik kalıtımın belgelenen ilk vakasıdır, buna rağmen hiçbir şekilde dikkat çekmemiştir.⁴³

Bu örnekte normal durumdan sapmayla özellikle netleşen şey, prensipte sentromerlerin hepsi için geçerlidir. Bir kere sağlamca yerleştiklerinde, güvenli bir şekilde aktarılırlar, gerçekten de Steven Henikoff ve meslektaşları biz insanlarınki gibi soylarda konumlarının on milyonlarca yıldır korunduğunu vurgularlar.⁴⁴ Konumlarının bir hücre neslinden ya da organizma neslinden diğerine aktarılması bu nedenle, bizzat en temel yaşam süreçlerinin bile –DNA dizilimi konuya dâhil olmadan ve organizma için sakıncalar yaratmadan– epigenetik kalıtıma bırakılabileceğine bir örnektir.

Çeşit Çeşit Histon Kodları

Hücrelerin emrindeki tek histon çeşidi CenH3 değildir. H4 histonu gerçi yalnızca başlangıçta varmış gibi görünür, ancak diğer tüm histonlardan gelen birçok farklı molekül tipi vardır, her biri nükleozomlara kendisine özgü bir damga basar. Bu hem onların uygulama alanlarıyla hem de işlevleriyle ilgilidir.

O halde, normal histon H2A'nın yalnızca memeli hayvanların dişilerinin etkisizleştirilmiş X kromozomunda makro

H2A adı verilen özel bir varyantla değiştirildiği çok uzun zamandır bilinmektedir. Belli yeniden modelleme komplekslerinin faaliyetini durdurarak nükleozomların yerinden oynamasını engeller. Bu histon yapı taşının DNA'nın metilasyonunun yanı sıra, aynı şekilde büyük ölçüde bu kromozomun susturulmasından da sorumlu olduğu varsayımı akla yakındır. Bir başka H2 histon varyantı promotörlerin yakınında yapıya dâhil olur, burada ilgili genlerin etkinleştirilmesini kolaylaştırdığı ve kapatılmasını engellediği açıkça görülür.⁴⁵ Aktif genler, transkripsiyon sırasında genom boyunca H3 yerine H3.3 ile donatılır.⁴⁶ Bu şekilde, kısa süre önce meydana gelmiş transkripsiyon olaylarına gönderme yapan bir tür moleküler hafıza oluşur.⁴⁷ Konuyla ilgili her yeni yayınla birlikte daha da netleşen nükleozom aynı nükleozom değildir. Hücrenin histon yedek parça deposundan başka şaşırtıcı keşifler beklenmektedir.

Bu varyantların hepsinin ortak noktası, onlara ait genlerin daha önce tarif edilen histon kümelerinde olmamasına karşın bu kümelerin yaşam boyunca muhafaza edilmesine zarar vermemiş olmalarıdır. Sineklerin ve insanların H3.3 histonları yüzde yüz özdeştir ve bu nedenle evrimsel olarak çok eskiye dayanır. Standart nükleozomların büyük ölçekli üretiminden farklı olarak, varyantların sentezi DNA'nın kopyalanmasıyla bağlantılı değildir. Özel yeniden modelleme kompleksleri sayesinde her zaman yerleştirilmeleri mümkündür.

Histonlar o halde yeni, dinamik kromatin görüntüsünde paketleme yardımcıları olmaktan başka her şeydirler. Ancak bu bilgi, tüm medyanın dikkatini çeken insan genomunun deşifre edilmesine paralel olarak neredeyse on yıldır kabul görmüştür. O zamandan beridir araştırmalar histonlara bağ-

lanan, gittikçe daha karmaşık şekiller alan ve ancak sadece genel hatlarıyla görülebilen düzenleyici bir ağın varlığını ortaya çıkarmıştır. Hatta bu arada bilim insanları, DNA'nın genetik koduna benzer bir epigenetik histon kodundan da söz ederler. Bununla sadece özel histon varyantlarının tam da tasvir edildiği gibi derlenip toplanarak yerleştirilmesi kastedilmez. Nükleozomların özelliklerini etkileyen ve böylece DNA'ya erişimi düzenleyen en önemli kimyasal ayar vidaları, belki de şimdiye kadar hiç tartışılmamış yapılar üzerinde bulunur.

Nükleozomların model tasvirlerine bakıldığında, ilk olarak DNA'ya sarılarak taşınan histon oktomeri, büyük çekirdek parçacığı göze çarpar (bkz. Sayfa 128'deki resim). Bunu yaparken insan, protein gövdesinden büyüyen tıpkı körelmiş duyargalar, budaklı minik dallar gibi duran sekiz küçük uzantıyı gözden kaçırma tehlikesiyle karşı karşıya kalır. Her biri, yapıya dâhil olan histonların, aminoasit zincirlerinin bir ucunu ifade eder. Bu kuyrukların (İngilizcede "tail" olarak geçer) sınırlı hareket kabiliyeti vardır ve molekülün diğer parçaları gibi hiçbir zaman sarmal ya da kurdele gibi daha üst düzey yapılar oluşturacak şekilde katlanmazlar. Onların 30 ila 36 aminoasidi, histon moleküllerinin toplam zincir uzunluğunun dörtte birine karşılık gelir. Dahası bu aminoasitler son derece etkileyicidirler. Ayrıca sıkı kromatin yapılarında bile histon kuyrukları nükleozom yığınlarından çıkıntı yapar, çeşitli kimyasal sinyaller ve daha sonra kromatine nüfuz edebilecek işaretlemeler için adeta anten veya alıcı istasyonu görevi görürler.

Bizzat DNA bağlamında, küçük moleküllerle birleşimin çok daha büyük makromoleküllerin özelliklerini değiştirebildiğini zaten görmüştük. Baz sitozinin metilasyonu, genlerin faaliyetini etkileyebilir. Uzun bir araştırmanın ardından, bir

genin DNA metilasyonu yoluyla etkisiz hale getirilmesi, nihayet Linné'nin peloriasının asırlık gizemini çözmüştür.

Çok benzer bir şekilde, proteinler de aminoasitlerine tek tek küçük (ve birkaç büyük) molekül bağlantıları sağlanarak işaretlenebilir veya değiştirilebilirler. Bunda da yine metil grubu belirleyici bir rol oynar, DNA metilasyonunda olduğu gibi sadece sitozinin alıcı görevi gördüğü yerde, histonlar söz konusu olduğunda bu bağlantıları sağlayan yalnızca belli aminoasitlerdir; her şeyden önce lizin ve argindir, ikisi de özellikle histon kuyruklarında yaygın olarak bulunur. Ancak buradaki durumlar çok daha farklı karmaşıklıktadır, çünkü yalnızca bir değil, aynı zamanda iki veya üç metil grubu, her biri belirli sonuçlar doğuran başka kimyasal bileşikler de bağlanabilir.⁴⁹ Bu değişikliklerin tümü tersine çevrilebilir, bağlantılar kurulabilir ve tekrar koparılabilir. Kısım de olsa son derece özelleşmiş enzimlerden oluşan bir cephane bundan sorumludur. İlk önce bu enzimlerin keşfedilmesi deneysel analizi ve bu süreçlerin daha derinlemesine anlaşılmasını mümkün kıldı. Yarım asırdır histon değişikliklerinin olduğu biliniyordu, dahası aynı moleküler bağlantılar birçok başka hücre proteinlerinden de bilinmektedir. Uzun zaman histonların çok özel bir şeyle uğraştığını gösteren hiçbir işaret kaydedilmedi. Ama durum tam da böyledir. Virginia Üniversitesi'nden David Allis başkanlığındaki bir ekip 1996 yılında başlama işaretiyle birlikte histonlara yeni ve radikal bir bakış açısı getirdi. Allis, terliksi hayvanın akrabalarından biri olan güzel tek hücreli *Tetrahymena*'dan ilk –dikkat uzun sözcük!– histonacetyltransferase (histon-asetil-transferaz) enzimini ayırdı, bu daha büyük etkiye sahip bir başka moleküler cüce olan bir asetil grubunun H3 kuyruğundaki belli lizin moleküllerine eklenen bir enzimdir.⁵⁰ Aynı yıl, asetil grubunu tekrar uzaklaştıran bir enzim, asetil

grubunun negatif karşıtı, bambaşka hücrelerde keşfedildi. Dolayısıyla moleküler bağlantıların eklenmesi ve çıkarılması işini bizzat hücrelerin yönettiği anlaşılmıştı. Yalnızca histon kuyruklarında değil, aynı zamanda çekirdek parçacıklarında da bu değişikliklerden gittikçe daha fazla saptandı, ayrıca bu bağlantıları mümkün kılan enzimlerin listesi de uzadıkça uzuyordu. Aynı zamanda, histonlardaki kimyasal değişiklik örneklerinin, etkilenen kromatin parçalarının durumu ve bunların içinde saklı DNA'nın faaliyetleriyle ilgili olduğuna dair bilgiler de arttı.

Büyüleyici bir histonik dil fikri doğdu, kromatinin faaliyetlerini düzenleyen ikinci (veya üçüncü) bir kod⁵¹ DNA diziliminin dışında hücrenin bizzat kendisi tarafından yazılır. Bu bilgi ve kavrayışla ilişkilendirilen mutluluk, Brian Strahl ve Davis Allis'in 2000 yılında yazdıkları satırlarda hâlâ hissediliyor: "Histon kuyruklarındaki her aminoasidin özel bir anlamı olduğu ve toplam kodun küçük sözlüğünün bir parçası olduğu olasılığını düşünmeye başlamıştık. ... Bu histon kodunun kurallarının ve sonuçlarının anlaşılması, insan biyolojisi ve hastalıklarına dair pek çok olası sonuç verecek, DNA aracılığıyla yürütülen süreçlerin hepsini olmasa da büyük olasılıkla birçoğunu etkileyecektir."⁵² Bu bilgiler göz önünde tutulduğunda, tüm evrimsel hatalara ve karışıklıklara direnen histonların sağlamlığına ve kararlılığına yeni bir yorum getirilir. Neredeyse her aminoasit olası değişiklikleriyle birlikte gerçekten histon kodunun bir parçasıysa, o zaman, diziliminde bir değişiklik ya da tek tek aminoasitlerin değişimi bu sinyalin kaybedilmesi anlamına gelecektir, belki de hücrenin ona uyum sağlamış biyokimyasal düzenleyici mekanizması için yıkıcı sonuçlar doğuracaktır.

Bu nedenle, evrim sırasında sadece histonların kendilerinin değil, bilindiği kadarıyla değişiklik örüntülerinin

de muhafaza edilmiş olması şaşırtıcı değildir. Histon kodu yaşamın erken kazanımıdır ve hem maya hem de memeli hücreleri tarafından anlaşılır, bu da onun daha gelişip belirli kod diyalektlerine dönüşmediği anlamına gelmez.

Kromatinin en önemli proteinleri olan histonlar, sürgün edilişlerinden yarım asır sonra tekrar bilimsel ilgi odağı haline gelmişlerdir. Büyük bir şeyin peşine düşülmüştü. Oysa insanlar, şiddetli bir medya fırtınasının, dizilim analizlerinin olağanüstü önemini doğrulamasını neredeyse hiç umursamadılar.

H3 histonunun kuyruğu örneğinde olasılıkları bir kere somutlaştıralım: Sadece dokuz yerde, bir, iki veya üç metil grubu bağlanabilir, 4, 9, 14, 23, 27 ve 36 pozisyonlarında lizin molekülleri, ayrıca 2, 17 ve 26'da arginin eklenir. (Sayım zincirin serbest ucundan başlar.) Enzimatik desteğiyle lizin 9, 14, 18, 23 ve 27'ye bağlanabilen asetil grubu son derece önemli bir görevi yerine getirir. Serin adlı aminoasit, 10 ve 28 pozisyonlarında sonuçta birer fosfat grubuyla donatılabilir, topu topu 16 doğrulanmış kimyasal değişiklik yapar, olası çoklu metilasyonlara dâhil olur. Ayrıca bu değişikliklerden bazılarının birbirini dışladığı göz önünde bulundurulduğunda,⁵³ bu şekilde bir nükleozomun sekiz histon kuyruğunun sekiziyle birlikte binlerce birleşme olasılığı olduğu görülür.

Belirli enzimlerden oluşan bir havuzun faaliyetiyle, histon kuyruklarında çeşitli kimyasal sinyal bayraklarının kalıpları oluşur; peki bu enzimler hangi noktalarda harekete geçmeleri gerektiğini nereden biliyorlar? Gerçi enzimler kimyasal görevlerini histonlar üzerinde yerine getirseler de asıl hedef DNA ve onun genleridir. Hangi dizilerin hangi nükleozomların etrafına sarıldığını gizemli bir şekilde tespit edebilirler mi?

Hayır, dışarıdan gelecek yardıma bağılıdırlar ve hayati öneme sahip konumlanma bilgisinin DNA'dan gelmesi gere-

kir. İlk adımı belirli DNA dizilerini tanıyan, onlara bağlanan ve şimdi de histon değıştirci enzimler için üzerlerine konulup çalışılacak yer haline gelen proteinler atar. Elbette ön koşul söz konusu dizilere serbestçe erişilebiliyor olması ya da yeniden modelleme sayesinde erişilebilir hale getirilmesidir. Bazen bu şekilde işlenmiş bir nükleozom, DNA açık ve net bir durdurma sinyali gönderene kadar değışikliği ilgili komşulara aktaran bir tür zincirleme reaksiyon başlatabilir.

Fakat bu sefer de bir sonraki soru yöneltilir. Enzimlerin nükleozomlarda neden olduğu nispeten önemsiz değışiklikler, DNA'nın faaliyetini, yani transkripsiyon denilen, DNA molekülündeki genetik bilgilerin kodlar halinde RNA nükleotid dizisine çevrilmesi işlemini nasıl etkileyebilir? Çeşitli mekanizmalar akla gelebilir.⁵⁴ Bazı moleküler uzantılar, histonun elektrik yükünü değıştirerek doğrudan etkili olabilir. Histon molekülünün tamamı ve onunla ilişkili nükleozom biraz farklı bir şekil alır, DNA sargısına bağlanma gücünü kaybeder, yapı gevşer ve açılarak proteinlerin DNA üzerindeki kendi bağlanma yerlerine kenetlenmesini sağlar.⁵⁵

Bununla birlikte histon kuyruklarının bölgesel uzantıları aracılığıyla, karmaşık ve birbirine bağlı biyokimyasal sinyal zincirlerini harekete geçiren başka proteinler ve protein mekanizmaları için yeniden tanıma noktalarına dönüşmesi son derece önemli görülüyor.

Genel olarak işlem şu şekilde ifade edilebilir: Bir diziye özgü protein A, belirli bir DNA baz dizisine bağlanır ve histon kuyruğunda belli bir değışikliği, örneğin bir asetil transferini gerçekleştiren özgün bir B enzimi işe dâhil edilir. Protein C bu yeni molekül eklentisini tanır ve ona bağlanarak kendi başına belirli bir kimyasal işlemi başlatır veya bu amaçla başka proteinleri düzenlemeye çağırır. Sonuçta değışikliklerin (bilimsel makalelerde modifikasyon diye geçer)

uygulamaya konulması ya da durdurulması, ökromatinin heterokromatine dönüştürülerek bununla birlikte işaretli genom parçalarının kapatılması gerçekleştirilir. Çok işlevli protein mekanizmaları büyüklükleri nedeniyle aynı ya da farklı kuyruklarda, hatta nükleozomlarda ya da çekirdek parçacığının yüzeyinde bulunabilen, çeşitli histon değişikliklerini hemen tanırlar. Bu bilgi daha sonra belli bir biyolojik eyleme dönüştürülür.

Metilasyon lizin 36, histon 3'te neye sebep olur, asetil kalıntısının lizin 16 ve histon 4'ten uzaklaştırılması ne etki yaratır? Birleşik etkiler var mıdır? Hangi enzimler veya enzim yapıları bunda görev alır? Belirli aminoasitlerde kendine özel değişikliklerin varlığıyla, ilgili genlerin faaliyetlerindeki değişiklikler arasında basit bağlantılar var mıdır? Ya da kod daha mı karmaşıktır? Genel olarak sabit bir kod var mıdır?

Yıllardır bu süreçlerin ayrıntıları hakkında araştırmalar yapılmaktadır.⁵⁶ Aslında ortaya çıkmaya başlayan sistemde hâlâ pek çok fazlalık bulunmaktadır, çünkü bütün yollar Roma'ya çıkar misali, şaşılacak kadar çok yol, genlerin etkinleştirilmesine ya da kapatılmasına çıkmaktadır. Aynı molekül eklentileri ortama bağlı olarak uyarıcı ya da yavaşlatıcı biçimde çalışabilirler.

Engelleyici etkiye sahip olduğu düşünülen değişiklikler, aktif genlerde aniden ortaya çıkar. İnce ayar çok sayıda araştırma grubunun hâlâ çözemediği bir sorundur. Epigenetik damgalamalar, histon çeşitleri, histon kuyruklarındaki değişiklikler ve hemen aklımıza gelen DNA metilasyonu nasıl birlikte çalışır, nasıl etkileşimde bulunurlar? Kim, hangi ölçüte göre, nerede ve ne zaman, hangi kimyasal bayrağı çeker

ve bu ne anlama gelir? Araştırmacılar bir kez daha bir olayın arkasında, ilk başta tahmin edilenden çok daha karmaşık bağlantıların yattığını belirtmek zorundaydılar.⁵⁷

2007 yılında California Üniversitesi Ludwig Kanser Araştırmaları Enstitüsü'nden Nathaniel Heintzman'ın başında olduğu bir araştırma ekibi, histon kuyruklarının kimyasal işaretlerinin ne kadar kendine has özellikleri olduğunu gün yüzüne çıkardı.⁵⁸ Heintzmann ile 14 meslektaşı ENCODE projesinin dizilerini, insan genomunun yüzde birini kapsayan, temsili bir örneğini incelediler (bkz. Bölüm 4). Araştırmacıların ilgisini nükleozomların, genellikle ilişkili genin konumundan çok uzakta bulunan, hani şu genomik sağlamlaştırıcı unsurlar olarak bilinen promotörler (destekleyiciler) ve hızlandırıcıların yakınındaki değişiklik örnekleri çekmişti. Bunun yanı sıra nükleozomların dağılımıyla, H3 ve H4 histonlarının kuyruklarındaki beş molekül eklentiye odaklanmışlardı.

Sonuçlar araştırmacıları tamamıyla tatmin etmiş olmalıydı. Çünkü sadece bu önemli düzenleyici dizilerin insanlarda gerçekte nükleozom içermediğini doğrulamakla kalmıyor, daha önce yalnızca örnek alınan organizmalar bira mayası ve meyve sineği *Drosophila*'dan bilinen bir gerçeği de doğruluyordu. Ayrıca, bu DNA dizilerinin konumlarının, orada bulunan nükleozomların histon kuyruklarında yer alan son derece ayırt edici özellikte değişiklik (modifikasyon) örüntüleriyle tanımlandığı da gösterilmiştir. Örüntüler o kadar özgündür ki, şimdiye kadar güçlkle tanımlanan bilinmeyen promotörlerin ve hızlandırıcıların artık tam tersine yüksek isabet oranıyla saptanmasını sağlamışlardır.

Tek başına bu gerçek bile araştırmacıların sevinmeleri için yeterli bir neden olmuştur, ancak histon kuyruklarında bulunan işaretler çok daha fazla bilgi sağlar. Bu işaretler "Dikkat

Promotör!" demekle kalmaz. Ayrıca aktif promotörlerin aktif olmayanlardan ayırt edilmesine izin verir, dahası ilgili genin faaliyetinin çerçevesini çizer. Bunlardan başka promotörler ile hızlandırıcılar arasında bir ayırım yapılmasını mümkün kılar. Farklılıklar çok küçük ama oldukça belirgindir; birbirlerinden ayırt edilmelerini histon 3'ün kuyruğundaki tek bir aminoasit, pozisyon 4'te bulunan lizin sağlar. Lizin promotörlerde üç defa, hızlandırıcılarda sadece bir defa metillenir. Bu en küçük sapmanın böylesine önemli farklılıklara işaret etmesi, histon kodunun gelecekteki analizi için birtakım beklentiler oluşturur. Ve sonuç açık bir uyarı işareti koyar. Bu sistemde hiçbir şey, en ufak bir fark bile düşünmeden aceleyle şansa bırakılmamalıdır. Brian Strahl ve Davis Allis herhalde değerlendirmelerinde haklıydılar. Her şeyin bir anlamı vardır.

Sebepler ve sonuç sorusu çözümsüz kalır. Değiştirilebilen histon kuyrukları kendi kendilerine düzenleyici etkiye sahip –bir dereceye kadar emretme gücüne sahip– anahtarlar mıdır yoksa sadece, hücreyle ilgili başka kahramanların hareketine pasif eşlik eden yapılar mıdır, işaretler ve aslında DNA'nın ve kromatinin içeriği ve durumu hakkında değerli bilgiler sağlayabilen yönlendirme işaretleri midir?

Timothy Bestor daha önce kuşku duyanlardandır. Metil transferazı ve metilasyon uzmanlığını keşfeden kişi ketum ve temkinli olmayı sürdürüyor; 2005 yılında, histon değişikliklerinin kalıtımla aktarılmasını güvence altına alan hiçbir mekanizmanın o zamana kadar bilinmediğini belirtiyordu.⁵⁹ Fakat bu DNA metilasyonunda olduğu gibi aynı nedenlerden ötürü gerekebilirdi. İlgili değişiklik örüntüsü, gelişim ve hücre farklılaşması sırasında kazanılan epigenetik programlamanın bir parçasıysa, o zaman bu örüntünün hücre bölünmelerinde aktarılabilmesi gerekir. Hücre hafızası

silinmemelidir. Gelişim biyologları Scott Gilbert ve David Epel, “Uyurken deri hücrelerimizin bağırsak hücrelerimize dönüşmesini istemeyiz” diye espri yapıyorlardı.⁶⁰ Karaciğer hücrelerinin bölünmesinden yine karaciğer hücreleri ortaya çıkmalıdır ve aynıysa tamamlanmamış erken evrelerde meydana gelmemelidir.

Bu arada, histon değişikliklerinin bu aktarımının mitoz bölünme esnasında nasıl gerçekleşebileceğine dair model tasarımları vardır.⁶¹ Elbette bu modellerin karmaşık ayrıntılarını canlı hücrelerde doğrulamak ve bu süreçlere katılan proteinleri özellikleriyle tanımlamak için hâlâ bir sürü laboratuvar çalışması yapılması gerekecektir.

Sorun, DNA’nın kopyalanması sırasında veya sonrasında histonlar üzerindeki moleküler eklerin örüntüsünü, epigenetik bilginin kaybolmaması için tamamen aynı şekilde yeniden oluşturmaktır. Aynı şey histon yapılarının içindeki varyantlarla ve her ikisinin 30 milyondan az olmayan nükleozomlarıyla birlikte gerçekleşmelidir. Değişikliklerin çeşitliliği nedeniyle, doğru aktarım histonların durumunda DNA metilasyonunda olduğundan çok daha karmaşıktır. Buna rağmen ilginç bir şekilde her iki epigenetik işaretleme sistemi arasında yakın ilişkiler olduğu belirtilir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonlarının oluşturulmasına yardımcı olur ve bunun tersi de doğrudur.

Bugünün bakış açısından, o zamanlar Watson ve Crick’in önerdiği replikasyon mekanizması, küçük çocukların oynadığı lego oyunu izlenimi uyandırır. Çünkü sadece DNA kopyalanmakla kalmaz, aynı zamanda onunla birlikte bütün epigenetik açıklama mekanizması da kopyalanır; Nobel ödüllü iki bilim insanı da o sıralar bu mekanizmanın varlığından hiç haberdar değillerdi ve araştırmacılar ayrıntılı bir şekilde inceledikçe giderek daha da kapsamlı bir hal almıştı. O zamanlar

bunu açıklamak için bir DNA fermuarı yeterliydi, bu fermuar kolayca açılabilir ve ondan, sağlam baz çifti sayesinde neredeyse kendiliğinden, özdeş iki yeni genetik molekül ortaya çıkar. Günümüzde bu molekül düzinelerce protein işçisiyle ve hayranlık uyandıran karmaşık lojistiğiyle büyük ve seyyar bir hücrenel inşaat alanına dönüşmüştür. Bu şantiye, dakikada maksimum 6.000 baz çifti hızla DNA çift sarmalı üzerinde ilerler, yani milimetrenin yüzde dördü kadar bir mesafe kat eder. Bununla birlikte insan hücrelerinin DNA'sı iki metre uzunluğundadır ve kopyalanması yalnızca birkaç saat sürer. Dolayısıyla bu büyük şantiyelerden birkaç yüz tanesinin aynı anda işlemesi gerekir.

Sadece işin en zor kısmı atlatıldığı için değil, bilakis bazen benim gibi bir biyologu bile kan ter içinde bırakan, bir hücrenin minicik hacmine sığdırılan karmaşıklıktan bu sayfalarda sadece çok az söz edildiği için derin bir nefes alma zamanı geldi. Belki size de aynı şey oluyordur. Bazen bilimin bu karmaşıklıkla baş edebileceğine duyulan güven, zorlu bir sınavdan geçer ve insan –bu his tamamen bilim dışı olduğundan– gizliden gizliye bu hücrelerdeki her şeyin gerçekten yolunda gidip gitmediğini merak eder... O zaman işler daha da iyiye gider.

Çekirdekte

Eminim iki metrelik DNA'yı paketleyerek minicik hücre çekirdeğine sığdırma görevini hatırlıyorsunuzdur. Bir önceki bölümde hücrelerin bu görevin üstesinden gelmek ve sorunu çözmek için hangi çabaları gösterdikleri, bununla ilgili hangi güçlüklerle karşılaştıkları ve ayrıca uzun zaman önce bulunan çözümde hangi fantastik epigenetik olasılıkların olduğu ele alındı.

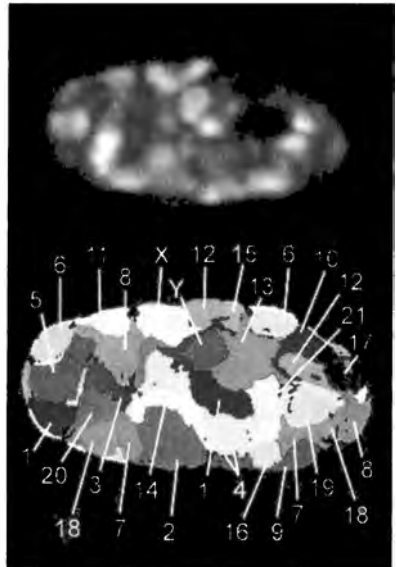
Yine de moleküler yapıların ötesinde, DNA'nın çalışan hücre çekirdeği içinde nasıl durduğu gibi basit bir soru sorulabilir mi? Hangi kromatin parçasının nerede bulunacağı, bir genin nereye yerleştirileceği ve hangi bölgede bulunacağı, tesadüflere mi kalmaktadır? Kromozomlar, yani DNA ile yüklenen nükleozomlar, tıpkı bir tenceredeki spagetti gibi, hücre çekirdeğinde az çok serbestçe yüzüyor mudur?

1970'lerin sonlarında, bir grup Alman bilim insanının aklına, Carl Rabl'ın neredeyse 100 yıllık, hiçbir zaman kanıtlanmamış bir teorisi geldi. Prag ve Leipzig'de öğretmenlik yapan anatomist, 1885 yılında, kromozomların yoğunlaşmamış bir ortamda bile çalışan çekirdekte karışmayacağını, tersine bölgeler diye adlandırdığı ayrı alanları işgal edeceğini iddia ediyordu. Rabl'ın teorisini kontrol etmek için, teknik olarak onunla kıyaslanamayacak kadar iyi donanımlı meslektaşları,

bir mikro-UV lazer kullanarak hamster hücre çekirdeğinin bazı alanlarını seçip üzerlerine ışın gönderdiler. Hırpalanan kromozomlar bir sonraki hücre bölünmesi sırasında ışık mikroskobu altında görünür hale gelirse, araştırmacılar UV bombardımanının ne yaptığını görebileceklerdi.¹ Elde edilen sonuçlar tek bir çıkarıma götürüyordu: Rabl haklıydı. Işınlama sırasında görülemeyen kromozomlar, düzensiz yumaklar oluşturacak şekilde çalışan çekirdekte birbirine geçip karışırsa, lazerin neden olduğu hasarın, kromozomların hepsini olmasa da çoğunu etkilemesi gerekirdi. Fakat çok azı hasar görmüştü, araştırmacıların yorumuna göre bunlar, tam olarak lazer ışınının isabet ettiği alanlardı.

Bölgeler tek tek renklendirilerek bu bölümlemenin görünür hale getirilmesi bir on yıl daha sürdü. Tüm kromozom bölgelerinin aynı anda görüntülenmesi ilk kez 2005 yılında mümkün oldu.² Alman araştırmacılar, yedi farklı floresan boyayı birleştirerek parlak renkli, üç boyutlu bir bulmacaya

Bu bağ dokusu hücre çekirdeklerinde, her bir kromozom bölgesi farklı bir renkte ışık saçar. Aşağıda her bir bölgeye kromozom numaraları verilmiştir. Ayrı ayrı kromozomların anne ve babaya ait varyantlarının, örneğin 1, 6 ve 8 numaralı kromozomlarda olduğu gibi birbirinden çok uzakta bulunabileceğine dikkat ediniz.



dönüştürdükleri insan bağ dokusu hücrelerindeki (fibroblastlar; resme bakınız) çekirdeklerin etkileyici görüntülerini sağladılar. Bu örnekte yuvarlak değil, oval hücre çekirdekleri her ülkenin farklı bir renkle işaretlendiği ufak devletçiklere bölünmüş küçük bir kıtanın siyasi haritası gibi görünüyordu. Bir ülke bir kromozoma ve kapladığı yer de çapı milimetrenin binde ikisi kadar bir alana karşılık gelir.³ Hücre bölünmesi tamamlandıktan sonra aşırı yoğunlaşmış taşıma biçimleri dağıldığı için görünmez hale gelseler bile, kromozomların her biri ayrı ayrı korunur.

Her şeyin bir anlamı vardır. Böylece kendimizi aniden hiyerarşik bir sistemin⁴ parçası gibi görünen üçüncü bir düzenleme seviyesiyle karşı karşıya buluruz. İlk ve en iyi incelenmiş düzey, sayısız düzenleyici elemente sahip DNA'nın doğrusal dizisini taşır, ikinci düzeyde ise DNA metilasyonunun, histon varyantlarının ve histon değişikliklerinin zor anlaşılan epigenetik etkileşimini barındıran kromatin bulunur.

Hücre çekirdeğinde kromatinin hacimsel düzenlenişiyle üçüncü bir düzey devreye girer ve bu düzey aynı zamanda daha epigenetik bir yapıdadır, gerçi her ne kadar burası genlerin veya tüm gen gruplarının faaliyetiyle ilgili olsa da DNA dizisiyle ilgili değildir. Hücre çekirdeği, spagetti misali kromozomların gelişigüzel yüzebileceği ve yayılabileceği, tamamen homojen içerikli bir tencere de değildir. Son derece karmaşık bir iç mimariye sahiptir –başka türlü nasıl olabilirdi ki– daracık bir yerde yapısal ve işlevsel olarak farklı alanlar birbirine bitişiktir.

Araştırmacılar hücre çekirdeğinin bu geçişli odacıklarında uzun süre büyük ölçüde kafaları karışmış halde dolaştılar, günümüzde de bu gizemli mimarinin tam olarak keşfi tüm hızıyla devam ediyor. Kâşifler burada her türlü, tuhaf hücre

sakiniyle karşılaştılar, kajal cisimcikleri, PML ve PcG (pol-ycomb) cisimcikleri, laminalar, GEMS, iplikçikler ve kabarcıklar. Hücre çekirdeğinde sadece “çubuklardan iskeleler veya düzensiz iplikler” görebilen Walther Flemming herhalde buna çok şaşırırdı. Günümüzde, kromatinli son derece değerli bir içeriğe sahip bu minik yapının şekilsiz, sıvı dolu bir kabarıktan çok daha fazlası olduğundan kimsenin şüphesi yoktur. Araştırmacılar, hücre çekirdeğinin her yerinde, hacimsel ve mekânsal olarak sınırlanmış karmaşık moleküler yapı koleksiyonlarıyla, her şeyden önce elbette, DNA’nın RNA’ya kopyalanmasını yani transkripsiyonunu gerçekleştiren ve bunu intronları uzaklaştırarak kullanılabilir bir şekle sokan, etkileyici biyokimyasal makinelerle; bundan başka hücre plazmasıyla madde alışverişini sağlayan bir gözenek sistemiyle karşılaşırlar.

Hücre çekirdeğinde, hücrenin arşivi ve veri merkezi, kromatinin ileri teknoloji iş yeri bulunur, burası biyokimyasal tamir, bakım ve üretim ekipleriyle doludur ve şimdiye kadar sözü edilen bütün epigenetik süreçlerin gerçekleştiği; 24 saat aralıksız çalışan ustaca yönetilen bir nükleik asit fabrikasıdır, çok eski ve tüm bilimsel ilerlemelere rağmen hâlâ sırlarla doludur. Görünüşe bakılırsa çok iyi inşa edilmiş bu mimaride, her kromozom belli bir yeri kaplar, bu tanımlama aynı zamanda canlı sistemlerde neredeyse ortak bir yer, canlı ve dinamik bölgedir. Kromatin oradaki hâkim olan koşullardan etkilenmeden kalmış olsaydı, bu çok daha şaşırtıcı olurdu.

Günümüz penceresinden bakıldığında, bilimin tüm bunları uzun süre hesaba katmamış olması tuhaf, doğrusunu isterseniz neredeyse akıl almaz görünüyor. Hücrenin çekirdek mimarisi hak ettiği ilgiyi daha yeni yeni görüyor ve Bethesda’daki Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü’nden Karen Meaburn ve Tom Misteli’ye göre, çekirdek yapısı

“sağlıkta ve hastalıkta gen düzenlemesinin ve genom kararlılığının belirleyici ve önemli bir yönü haline” gelmiştir.⁵ Epigenetik bir başka kahraman daha doğurmuştur. Bununla birlikte DNA metilasyonunun ve histon kodunun önemi hemen hemen aynı sözcüklerle anlatılır, her yeni kahramanla durumlar daha kafa karıştırıcı hale gelir. Günün birinde gen düzenlemesinin farklı epigenetik düzeylerinin sağlam bir bütün oluşturmak için nasıl bir araya geleceği henüz bilinmemektedir.

Gerçi bilim insanları, yeterince övülme-yen dikkat çekici bir özelliğe sahipler. Eski bilgilerin çürütölüp yenilerin ortaya çıkmasından dolayı bilim insanlarının cesareti kırılmaz, tam tersine artar. Yeni bilgiler edinmek onların işi, varoluş amaçlarıdır. Farklı mizaçtaki çağdaşlar boyun eğerek geri çekilirken, eski kesin bilgiler geçerliliğini yitirdiğinde, yapılacak iş, üstesinden gelinmesi gereken problem daha az olmak yerine gittikçe daha da arttığında, onlar bu meydan okumayı kabul ederek, en iyi ihtimalle tamamen coşkuyla, ellerinden geleni yapmaya koşarlar.

Ne var ki hücre çekirdeği mimarisinin, her şeyden önce yönetsel nedenlerden dolayı anlaşılması zor bir yapı olduğu ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar genlerin veya enzimlerin işlevini ve bilinmeyen mekanizmaları açıklamak için yönlendirici yaklaşımlar kullanmayı severler. Daha sonra neler olduğunu gözlemlemek ve elde edilen sonuçlardan, rahatsız edilmemiş süreçler hakkında sonuçlar çıkarmak için genler kapatılır, değiştirilir ya da başka bir yere taşınır. Kromozom bölgelerinin kanıtlanmasını sağlayan, UV lazer ışınlarıyla hücre çekirdeğinin bombardıman edilmesi aynı deney mantığını izliyordu. Hücre çekirdeğinde, bu sevilen ve birçok kez denenmiş giriş araştırmacılara şimdiye dek kapalıydı, çünkü değişen bir çevrenin etkilerini incelemek için, kromozomla-

rın, kromatin alanlarının ya da genlerin hepsini çekirdeğin başka bölgelerine taşımak için kullanılabilecek bir yöntem yoktur.⁶ Bu nedenle aslına bakılırsa, hücre çekirdeğinin iç kısmının kromozom bölgelerine ayrılması, genomun düzgün çalışması için gerçekten önemli olduğunun kanıtıdır. Son yıllarda moleküler genetik alanında elde edilen bilgilerin inanılmaz artışını, öncelikle çok sayıda yenilikçi yöntemlere borçluyuz. Araştırmacıların bu yaklaşımı hoşla gitsin ya da gitmesin, eğer hücre çekirdeği mimarisinin keşfinde ilerleme kaydedilecekse, Amsterdam Üniversitesi Biyolojik Bilimler Merkezi'nden (BioCentrum) Roel van Driel ve çalışma arkadaşlarına göre, "çekirdeğin düzenini değiştirmek ve müdahale edebilmek için acilen birtakım yöntemlere ve araçlara ihtiyacımız var".⁷

Çekirdek mimarisi hakkında önceden bulunanlar, bu çalışmanın bolca bilimsel ödül getireceğini gösteriyor. Kromozom bölgelerinin dizilişi tesadüfi değildir, fakat sabit ve değişmez yerleri olan parçalardan oluşan bir yap-bozdakinden farklı olarak bu bölgeler katı bir tasarım ve yapım ilkesi takip etmezler. Her bölgenin çekirdekte tercih edilen bir konumu vardır, ancak belirli bir yerde ve belirli bir yakın çevrede rastlama yalnızca belirli bir olasılıktır. Araştırmacılar birçok hücre çekirdeğini mikroskopla yakından incelediklerinde, ciddi farklılıklarla karşılaşır. Kromozomlar konumlarını değiştirebilir.

Düzenlemenin bütün yönleriyle tesadüf eseri olamayacağı, benzer gelişimsel yollardan geçen hücrelerin kromozom haritalarının çok benzer olduğu gerçeğini göstermektedir. Maymunlar ve insanlar gibi farklı türler karşılaştırıldığında, aynı hücre tiplerinde aynı örüntüler bulunur, demek

ki evrimsel olarak korunmuşlardır. Kromozom 18 ve 19, Afrika ve Asya maymunlarında, insanlarda olduğu gibi aynı konumda bulunur.⁸

Bölgelerin yerini belirleyen nedir? Alman bilim insanları, daha merkezi bölgelerde küçük, buna karşın çekirdeğin kenarına yakın kısımlarda ise daha büyük kromozomlar buldular.⁹ Başka çalışmalar daha ziyade gen yoğunluğunun önemini vurgulamayı tercih eder. Tüm bölgelerde, gen açısından fakir heterokromatin, çekirdek zarının iç tarafındaki bir katmanda birikirken, gen açısından zengin kromatin merkezde biriktirilir. Homolog kromozomlar –yani anne veya babadan gelen varyantlar– tercihen aynı çekirdek bölgesine yerleştirilmezler ve bu nedenle farklı komşularla çevrelenirler.

Yıllardır hücre çekirdeğinin düzenlenmesi konusunda çalışan Tom Misteli'ye göre, “kromozomları rastgele değil, belirli bir şekilde konumlandıran mekanizmaların var olduğunu düşünmek” mantıklıdır. Bu mekanizmaların, her bir kromozomu tek tek tanıyabilecek ve daha sonra da önceden tanımlanmış belli bir örüntüyü takip ederek yerlerini tespit edebilecek durumda olması gerekir. Fakat böyle bir mekanizma bilinmiyor, dış zarı bir kenara bırakırsak çekirdeğin içi kesinlikle hiçbir yapıyı, böyle bir düzeni sağlayabilecek ve sürdürebilecek herhangi bir iskelet sunmuyor.¹² Ayrıca çeşitli dokulardaki kromozomların¹³ konumsal ilişkilerinin farklı olduğu gerçeği, belirleyici bir modele karşı çıkar. Buna göre, her hücre tipinin kendine özgü bir düzenleme mekanizmasına sahip olması gerekir ki bu da pek olası görünmez. Tersine gittikçe daha fazla bulgu, kromozom bölgelerinin kendi kendini düzenleyen yapılar olduklarını, konumlarının ve yakınlıklarının, özelliklerinin toplamından kaynaklandığını, ayırt edici özellikte epigenetik damgalamalara sahip etkin ve etkin olmayan bölgelerinin sıklığından ve düzenlenişinden mey-

dana geldiklerini gösterir. Birçok araştırmacı hücre çekirdeğinin bütün her şeyiyle kendi kendisini düzenleyen bir sistem olduğunu düşünmektedir. Tom Misteli'ye göre, "çekirdeğin işlevinin ve düzeninin tam anlamıyla her bakımdan dinamik olduğu artık açıktır".¹⁴

Çekirdeğin tamamı için varsayılan şey, onun önemli bileşenlerinin çoğu için hemen hemen doğrulanmış sayılır. Transkripsiyon, kopyalama ve DNA onarımı, çekirdek sıvısının fabrikalar olarak adlandırılan özel alanlarında gerçekleşir. Bu fabrikalar, kendilerine ihtiyaç duyuluncaya kadar çekirdek içerisinde atıl yüzen, tam donanımlı ve tam otomatik atölyeler olarak düşünülmemelidir. Gerekğinde fabrikalar ortaya çıkar, serbestçe yüzen enzimatik araç gereçler havuzundan tek tek bileşimde yer alan gerekli parçalar kısa süre içerisinde birleştirilir. Bu hiç de önemsiz veya sıradan bir şey değildir, sırf bir genin transkripsiyonunu başlatmak için, 100'den fazla farklı protein gereklidir.¹⁵

İlk bakışta kendi kendine düzenleme, böylesine karmaşık bir mekanizmayı çalıştırmanın oldukça etkisiz bir yoluymuş gibi görünür. Hücre çekirdeğindeki protein yoğunluğu aslında olağanüstü yüksektir (110-220 mg/ml). Araştırmacıların moleküler kalabalık (*molecular crowding*) diye bahsettiği, çok yüksek bir makro molekül yoğunluğu söz konusudur. Hücre çekirdeği hacminin yaklaşık yüzde onunu kromatin kaplar, makro moleküllerin hepsi birden yüzde 20 ila 30'luk bir yer işgal eder. Çekirdek içi alanın büyük bir kısmı zaten doludur, geriye kalan yüzde 70'lik kısmın sadece sınırlı bir bölümünü proteinler kullanabilir. Birçok minik hacimli birim ve kanalcık için bu makro moleküller açıkçası çok büyüktür. Bu koşullar altında, moleküllerin erişebildiği alanlardaki etkili yoğunluk bir kez daha büyüklük sırasına göre artar.¹⁶

Anlaşılabileceği üzere hücre çekirdeğinde kullanılabilir alan son derece sınırlı olmasına rağmen moleküller yine de sürekli hareket halindedir. Protein moleküllerinin davranışını uzmanların tanımladığı gibi okursanız, doğal olarak şehir tilkilerinin arazide yiyecek bir şeyler bulmak için dolaştığını sanırsınız. Proteinler yiyecek aramazlar, ancak çekirdek alanında ihtiyaç duydukları yerlerin, “çok duyarlı” bağlanma noktalarının peşindedirler.¹⁷ Bir tane bulduklarında, tekrar gezintiye çıkmadan önce, oraya kısa süreliğine yerleşirler. Kromatinde tipik bekleme süresi yalnızca iki ila sekiz saniyedir. İlgili görevleri yerine getirmek için daha fazlasına gerek olmadığı açıktır, sadece birkaç protein onu yerinde ve bağlanma noktalarında daha uzun süre tutar. Bu incelenen tüm transkripsiyon faktörleri için, hatta heterokromatin oluşumunda rol alan proteinler için de geçerlidir, ancak yaklaşık iki saatlik tutulma süresiyle çok daha kalıcı olan nükleozom çekirdeklerinin histonları için geçerli değildir.¹⁸ Sürekli ve gerçekten telaşlı bir gidiş geliş söz konusudur.

Proteinlerin bağlanma noktalarında çok kısa süre kalmalarından daha şaşırtıcı olan bir şey varsa, herhalde o da ayrılmalarından sonra olan şeydir. Şöyle ki, yeni salınan proteinin yeni bir bağlanma eşiyle birleşmesi sadece 20 ila 200 milisaniye sürer. Aç tilkilerle yapılan karşılaştırma diğerleri arasında pek de uygun düşmez, çünkü tilkilerin avının aksine, bağlantı noktaları kesinlikle birleşme arayışındaki proteinlerden saklanma eğiliminde değildir. Fiziksel kuvvetler sihirli bir şekilde potansiyel bağlanma eşlerini çeker ve bu çekim ne kadar büyükse, her ikisinin de yapı ve işlev olarak birbirleri için tasarlanmış olma olasılığı da o kadar yüksektir. Yakınlarda bağlanma çekiciliği en yüksek ideal bir eş yoksa büyük olasılıkla daha az çekim gücünde olan, proteinlerin geçici olarak bağlandığı ve daha sonra hızlıca tekrar sıçra-

maya çalışacağı birini kendine çeker. Binlerce proteinin iş birliğiyle gerçekleşen bu muazzam seçici olmayan, rastgele¹⁹ dinamik, kromatin üzerinde olsun ya da olmasın, bağlanma eşleri etrafında rekabet, proteinlerin sadece çok çok az bir kısmının serbestçe hareket ettiği anlamına gelir; öte yandan büyük çoğunluğu (yüzde 90'ından fazlası) çok çeşitli eşlerle az çok kısa süreli ilişkilerde bulunur ve çoğu durumda, bu ilişkilerin bağlanma eğilimi en yüksek olanlarla olmaması gerekir. Bunları –yani asıl varmayı amaçladıkları yerleri– bulmak için “kromatin proteinleri, genomu bir proteinden diğerine, bir bağlanma noktasından sonrakine, doğru olana erişinceye kadar üç boyutlu bir zıplama mekanizması yardımıyla tarar”.²⁰

Çekirdekteki her şey hareket halindedir, hatta kromatin ve genler bile. Canlı hücrelerde bunlar floresan boyalarla işaretlendiğinde, hareketleri canlı olarak mikroskopta izlenebilir. Tom Misteli şöyle diyor: “Memeli hayvan hücrelerinde, bir lokus yakın çevresini tipik olarak bir iki mikrometre çapındaki bir alt hacimde, yerel hareketle araştırabilir.” İster maya ister memeli hücrelerinde olsun, hareket alanı neredeyse aynıdır ve her ikisi için de oldukça önemlidir. Memeli hayvan hücrelerinde bu hareket, “yaklaşık bir kromozom büyüklüğündeki bir hacmi derinlemesine araştırmaya yeterlidir. Maya söz konusu olduğunda, tüm hücre çekirdeğinin keşfi mümkün olur”.²¹ Doğru söyleyin, bir genin bunu yapabileceğini düşünür müydünüz?

Son derece yüksek bir yoğunluğa ve ilgili bütün bileşenlerin şaşırtıcı hareketliliğine şimdi bir de belirli tetikleyici uyaranlar ve adeta kristalleşen çekirdekler gibi yüksek çekim gücüne sahip bağlanma noktaları eklendiğinde, hücre çekirdeği fabrikalarının kendi kendini düzenleme işlemi başlayabilir. DNA onarımında ise, böyle bir uyarı DNA kırıkla-

rından kaynaklanır. Danimarkalı ve Amerikalılardan oluşan bir araştırma ekibi, bunu yüksek enerjili radyasyonla yapay olarak yarattı ve kendi kendini düzenleme işinin ne kadar etkili şekilde yapıldığını gözlemledi. Sadece bir saat sonra, lazer ışınlarının isabet ettiği kromatin parlak noktalarla kaplanmıştı; bunlar, bu tür hasarları onarmakta uzmanlaşmış, özel boyalarla işaretlenmiş proteinlerdi. Işın verilmemiş kontrol örneklerinde tek bir renkli nokta görülmezken, deneye tabi tutulan hücrelerde, verilen ışının dozu artırıldıkça renkli noktaların sayısı da artmıştı. Hasar ne kadar büyükse, çalışmaya başlayan tamir atölyelerinin sayısı da o çok kadar çoktu.²²

Kromozom bölgeleri bulut benzeri yapılardır, yoğun bir şekilde girinti ve çıkıntılarla kaplıdır, her taraflarından ince dallı ve birbirine bağlanan kanallar sistemi geçer, bu sistem çekirdek plazmasında bulunan her türlü ögenin, bölgenin derinliklerindeki bağlanma noktalarıyla ilişki kurmasına izin verir.²³

Orada kromatinin nasıl düzenlendiğini kimse tam olarak bilmiyor. Birbiriyle rekabet eden model tasarımları tartışılmaktadır. Genellikle temellerinde özel köprü proteinleriyle birbirine yapıştırılan sayısız ilmekten oluşan bir düzenleme olduğu varsayılmaktadır. Basit bitkilerde kromatinler rozet şeklini alırlar, karmaşık genomlarda ise düzen daha kuru ve bozuktur. İlmekleri, bilinmeyen bir şekilde tekrar kendi kendine katlanan 30 nanometrelik kromatin iplikleri oluşturur. Bir gen kopyalanırken kıvrım gevşer.

İlmek oluşumu yoluyla kromatin, birbirinden ayrılmış, çoğunlukla *domain* yani etki alanı diye adlandırılan, belli ölçüde bağımsız birimlere bölünür. Ama her şeyden önce bu sayede DNA'nın doğrusal dizininde birbirinden çok uzakta bulunan bölümler doğrudan doğruya mekânsal olarak

yakınlaşır. Güçlendirici bir elementin kendi promotörüyle ve ona karşılık gelen geniyle nasıl etkileşimde bulunabildiği, her ikisi de birbirinden binlerce baz çiftiyle ayrılmış olmasına rağmen, birden açığa çıkar.²⁴

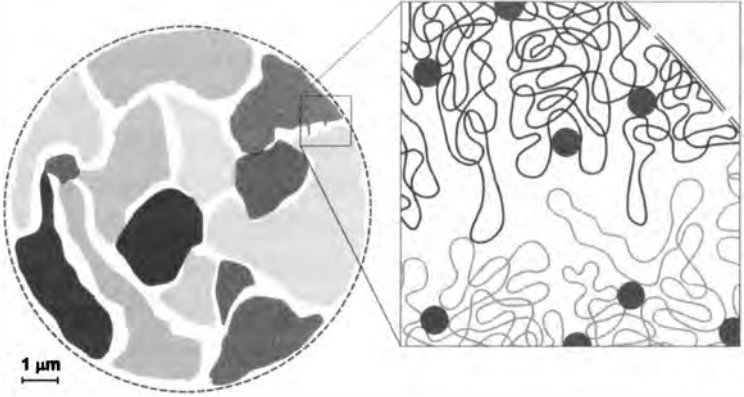
DNA dizini, belki de ancak, çalışan çekirdekteki gerçek ve olası mekânsal konum ilişkileri bilindiği zaman anlaşılabilir. Uzun beyaz bir yün şal hayal edin; üzerine, bir sanatçı tarafından hayvan ve manzara resimleri yapılmış olsun. Şal kurumaya bırakıldıktan sonra dikkatlice söküldüğünde, geriye sadece boyaması tamamen gelişigüzel ve rastgele yapılmış gibi görünen upuzun bir ip kalırdı. Artık hiçbir şey üzerine çizilen orijinal desenleri hatırlatmazdı. Onu tekrar eski görkeminde meydana getirmek için, örgü ustası birinin şalı tam olarak aynı şekilde yeniden örmesi gerekirdi. Ancak o zaman ipliğin mavi kısımları birleşerek tekrar bir gölü, yeşillerse onu çevreleyen çayırıları oluştururdu.

DNA'nın doğrusal baz diziliminden, farklı elementlerinin olası etkileşimlerini okumak isteyen genom araştırmacıları da benzer bir konumdadır. Analiz etmeleri için ellerinde sadece görünürde üzerinde gelişigüzel dağılmış renkli lekeler olan kısmen sökülmüş yün ipliği vardır. Üstelik ilmeklerin farklı büyüklüklerde olması ve bir organizmanın çeşitli dokularında farklılıklar gösterebilmesi işi daha da zorlaştırır.²⁵ Hızlandırıcı ve promotör, baz olarak yan yana getirilebilir ve ilmekte bulunan geni aktifleştirebilir. Bununla birlikte, herhangi bir etkileşimi önlemek ve gen faaliyetini durdurmak için farklı ilmeklere dağılabilirler.²⁶ Kromatin ilmeklerinin oluşumu ve bunların hem mekânsal hem de hacimsel olarak düzenlenmesiyle, bir bölge içerisinde çok çeşitli karşılıklı etkileşim, kontrol ve yönlendirme olanakları ortaya çıkar.

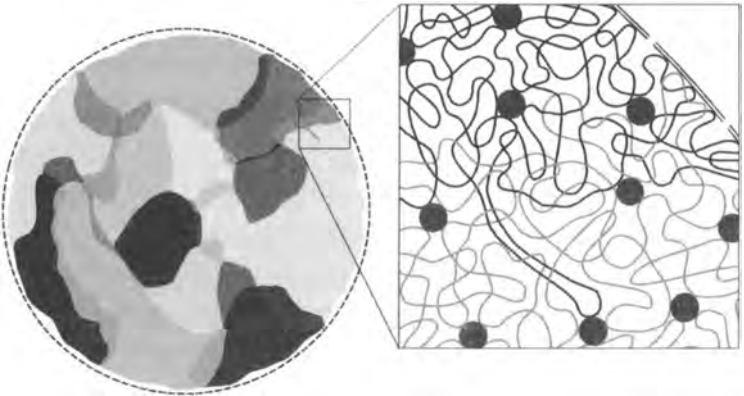
Gerçi kromozomların çekirdekte birçok komşusu vardır. Bölgelerin amacının, farklı kromozomların karışmasını ve muhtemelen ölümcül sonuçlar doğurabilecek düğümlenmelerini önlemekten ibaret olduğu görüşüne sahip olan biri, Miguel Branco ve Ana Pombo'nun, insan beyaz kan hücreleri (lenfositler) üzerinde yaptıkları çalışmadan beri yanıldığını anlamıştır.²⁷ Londra, Imperial College'da birlikte çalışan her iki araştırmacı da, 2006 yılında komşu bölgelerin sınırları çevresinde bir olaya rastladılar, bu olay İngilizce *intermingling* (birbirine karışma) kelimesiyle anlatılardan daha iyi tanımlanamazdı. Orada şaşırtıcı boyutta meydana gelen olay, ayrı bölgelerin oluşumuyla aslında olanaksız gibi görünen bir şeydir. Yan yana bitişik kromozomlar karışır ve kromozomlar arası bir boşluk varmış gibi görünmez. Fakat farklı yerden gelen kromatin, "moleküler düzeyde etkileşime girmek için yeterince yaklaşır".²⁸

Burada sadece tek tek kromatin ilmekleri kendi bölgesinin dışına çıkmaya kalkışır mı, yoksa arkada görünenden daha fazlası mı vardır? Ana Pombo ve Miguel Branco, birbirine karışan ve karışmayan bölgelerdeki kromatin yoğunluğunu ölçtüler ve herhangi bir fark bulamadılar. Buna göre, burada düzensiz sınır geçişlerinden daha fazlası olmaktadır. Komşu kromozomlar arasında sistematik bir bağlantı kurma söz konusudur. Büyüklük oldukça önemlidir. İki araştırmacı da diğer kromozomların tümüyle örtüşen hacim oranının ne büyüklükte olduğunu 3 numaralı kromozom örneğinde araştırdığında, şaşırtıcı bir şekilde yüzde 41 sonucuna ulaştı. Hatta üç farklı kromozoma ait kromatinin karıştığı birkaç bölge bile vardır. Mekânsal olarak bölgeler arasında katı bir ayırımın varlığından söz edilemez, Carl Rabl'ın 100 yıllık teorisi yalnızca sınırlı geçerliliğe sahiptir.

A.



B.



Kromozom bölgelerinin sınır alanlarının şematik gösterimi. Üstte, bölgelerin birbirinden en fazla tek tek kromatin ilmeklerinin çıkıntı yaptığı "boş" kromozomlar arası odalarla ayrıldığı eski görüşe uygun bir gösterim bulunmaktadır. Aşağıda, Miguel Branco ve Ana Pombo'nun tespit edebildiği iç içe geçmiş bölgeler (intermingling zone) var. Bitişik bölgeler birbiri üstüne gelir, böylece iki kromozom arasında çok sayıda temas olabilir. Tek tek ilmekler, komşu bölgenin içine kadar uzanır.

Bir bölge içerisinde mümkün olan şey, böylece büyük ölçüde komşu kromozomlar arasında da olur. Alışveriş yapılabilir. Ama ne? Cümle aslında gerçek anlamıyla alınabilir. Translokasyon denilen kromozom parçalarının yer değiştirmesi mümkündür. Branco ve Pombo, 24 kromozom çiftinin örtüşme bölgelerinin boyutunu, bilinen translokasyon sıklığıyla ilişkilendirdiklerinde, çok güzel bir bağlantı elde ettiler. Karışım bölgesi ne kadar büyükse, bu iki kromozom arasındaki parça alışverişi de o kadar sık olur, kanser araştırmaları için büyük önem taşıyabilecek bir bilgidir, çünkü translokasyonlar birçok tümör hücresi için ayırt edici özelliktedir (bkz. Bölüm 12).²⁹

İster bir kromozom içerisinde ister komşular arasında olsun, kromatin parçalarının yoğun karşılaşması durumunda çok daha fazlası olabilir. Tom Misteli bunu “yakınlığın gücü” olarak tanımlıyor.³⁰ Misteli ve çoğu meslektaş dört süreçten söz ederler, epigenetik programlama hepsinde belirleyici olmasa da önemli bir rol oynar: Genlerin baskılanması ve etkinleştirilmesi –burada düzenleyici dizilerin doğrudan teması– ayrıca gen susturma (*gene silencing*) ve genomik damgalama (*genomic imprinting*) da önemlidir. Örneğin bir DNA metilasyonu örüntüsünde olduğu gibi, farklı kromatin parçaları arasında epigenetik durumların böyle bir etkisinin veya tam olarak aktarımının nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir.

Karışma bölgeleri kromozom çiftinden kromozom çiftine çok farklı büyüklüklerde olabilir. 1 ve 2 numaralı kromozomlarda, çekirdek hacminin yüzde 0,02’sinden daha azını oluştururken, 2 ve 3 arasında on katı kadardır. Belki de bu farklı büyüklükte benzerlikler, bölgelerin kendi kendini düzenlemesinde üzerine düşeni yapmaktadır. Karışma bölgeleri, özellikle karşılıklı koordinasyona ve düzenlemeye çok ihtiyaç duyan komşularla çevrili olacak şekilde düzenlen-

miştir. Farklı gen faaliyeti modellerine sahip hücre tiplerinde başka ihtiyaçlar ve dolayısıyla farklı bir kromozom haritası ortaya çıkar.³¹

Bir genin faaliyetiyle, onun bir bölge veya hücre çekirdeği içindeki konumu arasında topyekûn bir bağlantı olup olmadığı, epigenetik bakış açısından elbette büyük önem taşır. Araştırmacıların şimdiye kadar bununla ilgili buldukları sonuçlar son derece çelişkilidir.³² Böyle bir bağlantı büyük olasılıkla, çekirdek çevresi civarında, gen açısından fakir kromatinin ve sessiz genlerin yoğunlaştığı yerde görünür. Bazı genlerin faaliyetleri bu civarda baskılanırken, baskılama başkaları için geçerli değildir.³³ İncelenen birçok gen faaliyete geçirildiğinde çekirdek merkezine doğru yönelir, bu gerçi hayati önem taşıyormuş gibi görünmez, çünkü “bir hücre yığını içerisinde belli bir gen ister faal olsun ister olmasın, kelimenin tam anlamıyla hücre çekirdeği içindeki her yerde bulunabilir”. Bir bağlantı varsa, o zaman kuşkusuz son derece karmaşık yapıdadır. Öte yandan “bir genin konumunun (gen lokusu diye de geçer), çekirdek çevresine veya çekirdeğe ait belirli yer işaretlerine bağlı olarak ... işlevini nasıl etkilediği” sorusu Tom Misteli ve meslektaşları için en önemli sorulardan biridir.³⁴

Transkripsiyon (kopyalama) gerçekte hemen hemen her yerde meydana gelebilir. Hücre çekirdeği başına yaklaşık 65.000 moleküler çeviri makinesi kullanılır.³⁵ Nispeten eşit dağılmışlardır, fakat acaba işlerini karışmış alanlarda da yapıyorlar mı? Miguel Branco ve Ana Pombo bunu doğrulayacaktır. Görünüşe göre, bu transkripsiyon fabrikaları birbirine karışan bölgelerin dengelenmesinde önemli bir rol oynar, çünkü iki araştırmacı da RNA üretimini belirli bir aktif

bileşenle (α -amanitin) engellediğinde bölgelerin boyutları değişmiştir. Bazı kromozom çiftlerinde küçülürken, bazılarında genişlemiştir. Bununla birlikte, uğraşılan bölgelerin büyüklüğü sabit kalmıştır.

Özellikle son derece aktif bazı genlerde olağanüstü bir şey olur, bu genler bağlantı olasılıklarını kendi kromozomları ve yakın komşularının çok daha üstüne çıkarırlar. Milyonlarca baz çiftinin kuşattığı ve faaliyete geçirildiklerinde kendi bölgelerinden kement gibi atılan, devasa ilmeklerin en uç kısmında bulunan genler, çekirdeğin karmakarışık makro moleküler labirentinden kıvrıla kıvrıla geçerek yüksek performanslı transkripsiyon fabrikalarına doğru ilerler, burada çok uzaktaki diğer kromozomların oluşturduğu başka dev ilmeklerde bulunan genlerle birlikte RNA'ya dönüştürülürler. Tekrar etkileşimin mümkün olduğu geniş bir alan açılır. Örneğin belli bir gelişim evresinde eş zamanlı olarak ve belli oranlarda gen ürünlerine gereksinim duyulduğu için birçok farklı kromozoma dağılan gen grupları bu şekilde birlikte düzenlenebilirler. İstemedi de olsa ENCODE ekibinin karşılaştığı, tuhaf bir şekilde bir araya getirilmiş kopyalar akla geliyor (bkz. Bölüm 4). Bazen bunların içinde, farklı kromozomlarda yer alan çok uzaktaki DNA bölgelerinin RNA kopyaları bile bulunur. Acaba transkripsiyon fabrikalarında dev ilmeklerin buluşması buna bir açıklama getiremez mi?

Parisli ve Dresdenli uzmanlardan oluşan bir Fransız-Alman ekibin araştırmaları, dişi memeli hayvanlarda iki X kromozomundan hangisinin kapatılacağı kararının da (bkz. Bölüm 6), kromozoma özgü böylesine yoğun bir uzaktan diyalog sonucunda verilebileceğini göstermektedir. Araştırmacılar, iki cinsiyet kromozomunun kapatma için

çok önemli olan parçalarının, X kromozomu etkisiz hale getirilmeden önce birbirleriyle geçici bağlantı kurduğunu gösterebildiler.

Tek tek gen lokusundan kromozom bölgesine kadar, olaya dâhil olan tüm yapıların şaşırtıcı hareketliliği göz önüne alındığında, bir genomdaki her DNA dizisinin bir-biriyle etkileşime girebilmesi mümkün görünüyor. Hücre çekirdeği, minicik boyutuna rağmen, devasa bir bağlantı başlatma yapısı olarak ortaya çıkar. İşte burada –sanki her şey yeterince karmaşık değilmiş gibi– tüm genomu kapsayan epigenetik bir “etkileşim ağı” kurulur.³⁷

Ara Özet

Belki gelecekte DNA değil, kromatin belirleyici sözcük olacak. Belki bir gün şöyle denecek: “Genlerde bulunur”, değil “Kromatinde bulunur”. Bu değişimin zamanı gelmiş gibi görünüyor, üstelik bu, söyleyiş değişikliğinden çok daha fazlasını ifade ediyor.

Eskiden, ufak tefek hatalarıyla değişim ve uyumun bitmez tükenmez kaynağı olarak nesilden nesile aktarılan yüce komuta merkezi DNA ve ayrıca kabaca söyleyecek olursak, bir sürü destekleyici ve yardımcı biyokimyasal ıvır zıvır vardı.

Günümüzde bu çok katmanlı epigenetik cadı karışımından çıkarılan derslerden biri, DNA ve proteinler (özellikle histonlar) şeklinde iki bileşenden oluşan, kromatin adı verilen bir şeyin var olduğudur. Her ikisi de birbiriyle yakından ilişkilidir ve yalnızca birlikte çalışır. DNA ve nükleozomlar, genetik ve epigenetik bir birlik oluşturur. Tek başına DNA, tamamen teknik bilgilerle dolu bir hard disk olan ama işletim sistemi olmayan bir bilgisayar kadar değerlidir. Öte yandan DNA olmadan metilleşmeler, kromatin etkileşim ağı ve tüm değişiklikleri, damgalamaları ve varyantlarıyla 30 milyon insan nükleozomu sonsuz uzunlukta kâğıt şeritlere basılmış bir program kodu kadar iş görürdü, yani hiçbir işe yaramazdı.

Ancak DNA canlı bir organizmayla birlikte düşünüldüğünde bir anlam ifade eder. Kromatinle birleştğinde, ister bitkilerde ister hayvanlarda, ister meyve sineklerinde ister insanda olsun, tek bir hücreden karmaşık bir canlıyı oluşturan süreci kontrol eder. Vücudumuzda 200 kadar farklı hücre türü hayati önem taşıyan görevlerini yerine getirirler. Çok farklı görünürler ve çok çeşitli becerileri vardır, fakat hepsi de tamamen aynı dizilime sahip DNA bazları içerir. Farklı epigenetik yaratır. Epigenetik araçlar, aktif ve inaktif dizilimlerden, adım adım her hücre türüne özgü modeller oluşturur. Bu, gelişim biyologlarının hücre farklılaşması dedikleri sürecin temelidir. DNA bu olanağı sağlar, epigenetik yardımcıları değişimin yönünü belirlemeyi üstlenerek onu güçlendirir. Tamamen farklılaştırılmış somatik hücrelerin programlanarak pluripotent (kendini yenileyebilme ve başka hücrelere dönüşebilme potansiyeli olan) kök hücrelere dönüştürülmesinde kaydedilen en son başarıların gösterdiği gibi, bu süreç mutasyondan farklı olarak tersine çevrilebilir.

Kromatin sadece bir tane değil, en az üç tane kod içerir. İlk olarak, DNA baz dizisi şeklinde proteinlerin (ve RNA'nın) yapımı için gereken bilgiyi hazır bulunduran klasik genetik kod vardır. Bunun yanı sıra bir baz üçlüsü bir aminoasit kodlar. Protein kodlayan dizinler gerçekte genomun ancak minicik bir bölümünü oluşturur. Aynı şekilde DNA dizisinin adeta alt metin olarak içerdiği ikinci bir kod, nükleozomları konumlandırma işini yönetir. Birlikteki üçüncü kod olan histon kodu, histon varyantlarının eklenmesiyle ve histon kuyruklarındaki değişiklikler aracılığıyla oluşturulur. New York Rockefeller Üniversitesi Kromatin Biyolojisi Laboratuvarı'ndan Emily Bernstein ve Sandra Hake, çok sayıda başka histon varyantlarının keşfedileceğine inanıyor, hatta nükleozomların bu yapıtaşları stokunu kullanarak bir

araya gelmesini, nükleozomların nükleozom kodu adı verilen kendi kodlarını yazmaları olarak görüyorlar. Nükleozom kodu, kromatini farklı işlevsel alanlara ayırır. Bununla dört numaraya ulaşırız.¹

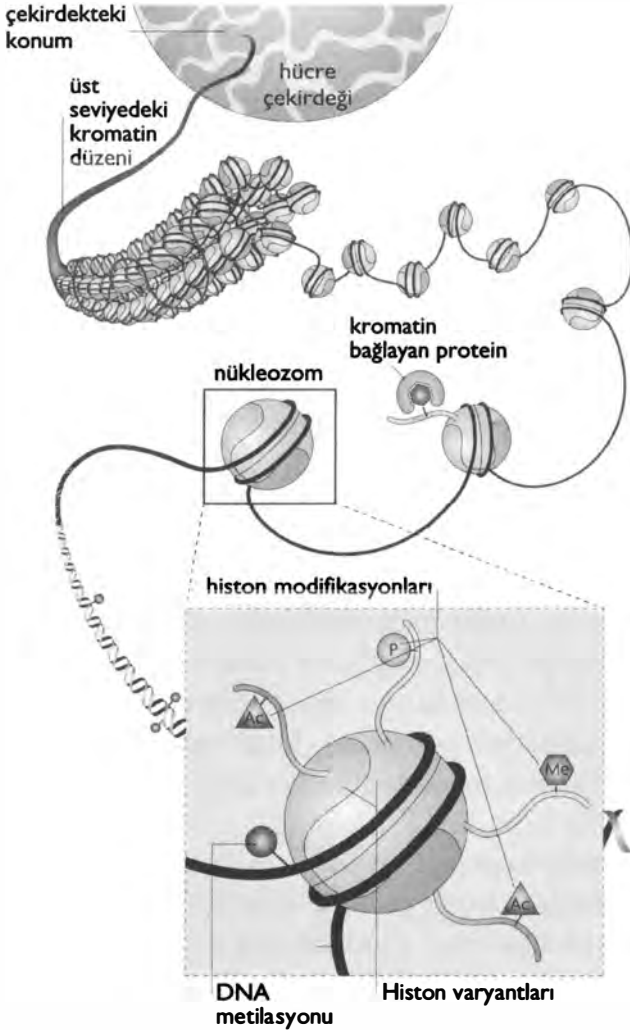
DNA tek başına üstünlüğünü kaybetti. En yüksek genetik otoritenin durumunun şimdi yeniden ilan edilmesi gerekir mi? Şimdi acilen, burada gerçekten kim söz sahibi sorusu sorulmaz mı?

Epigenetik çalışmanın büyük bir kısmını proteinler yapar. Bir de daha sonra değineceğimiz RNA. Proteinler ve RNA, elbette doğrudan doğruya DNA dizininden türerler ve bu da daha sonraki olası değişikliklerle işi karmaşıktırır. Vücut hücrelerinde protein ve RNA yoktur, hatta orada üretilmezler, bizzat hücrelerin kendileri tarafından üretilmiyorsa, o zaman kendinden önceki ataları, anne hücreleri ve büyükanne hücreleri tarafından da üretilmiyordur.

Sonuç olarak, DNA'ya gelelim. DNA olsa olsa organizmanın kalıtsal olarak benzer diğer hücrelerinden sinyaller alır ve bunun dışında her zaman olduğu gibi kendi kendisini düzenler. Devrim başarısız mı olmuştur? Yanlış alarm mı verilmiştir?

Hücre farklılaşması boyunca sayısız kararlar verilmesi gerekir, üstelik sadece iç gereksinimler ve komşu hücrelerin etkileri dikkate alınmaz. İkinci bir giriş yolu daha vardır ve bu durumda klavye başında çalışan DNA değil, çevredir. İçerideki programı dış dünyayla eşitleme, belli sınırlar içerisinde tepki verme, değiştirme, hatta bazen evrimin dâhiyane bir fikrini beklemek zorunda kalmadan veya DNA dizinine dokunmadan baştan sona yeniden tasarlama, yeniden yapılandırma olanağı vardır.

Organizmalar sadece kendi başlarına ortaya çıkmazlar. Çevreden gelen sinyaller gelişimlerinin doğal ve zorunlu



Üç epigenetik düzenleme seviyesi: Altta, büyütülmüş detay penceresinde, üzerinde değiştirici kimyasal grupların bulunduğu, dört histon kuyruğu olan bir nükleozom görülüyor. Gerçekten, bir nükleozom, her biri bir kuyruğa sahip sekiz histon molekülünden oluşur. Solda, sitozin bazına bağlı ayrı metil gruplarıyla DNA çift sarmalı. Ortada, hücrede 30 nanometrelik temel iplik şeklinde kıvrım kıvrım katlanan DNA-nükleozomlardan oluşan inci kolyeyi andıran dizi bulunuyor. Bunun üzerinde, karmaşık iç mimarisi ve gerçekle örtüşen kromozom bölgeleri ile hücre çekirdeği yer alıyor.

parçasıdır, en az 100 yıllık bir bilgidir.² Çevrenin böyle bir etkisi olduğuna dair o kadar çok algı oluşmamıştır. Son yıllarda belirginleşen kapsamı ve incelikleri çerçevesinde, epigenetik yolak, neredeyse her işte parmağı olan, akla hayale sığmayacak karmaşıklıkta, çok katmanlı ve hassas bir düzenleme ağı olarak kozasından çıkmıştır. Organizmalara besinin kalitesi, kışın süresi ya da anne bakımı gibi çevresel etkiler konusunda gelişim çizgisini dikkate almayı ve epigenetik bir alet çantası yardımıyla hücre hafızasında saklamayı sağlayan esnek ve tersine çevrilebilen bir yetenek bahsedilmiştir.

Saygın Amerikalı gelişim biyoloğu Scott Gilbert³ haklı olarak şunu saptamıştır: “Bu, genellikle günümüzdeki ders kitaplarında ve biyolojinin popüler gösterimlerinde sunulduğu gibi bir hayata bakış açısı değildir.” Dahası, kesinlikle aşağıdakiler de değildir. Çünkü DNA’nın biyokimyasal açıklama düzeneği olarak, bu bireysel deneyimlerden bazıları aslında sonraki nesillere de aktarılır. En son bu noktada epigenetik bilgi, biyolojik düşünce yapımızın taşıyıcı sütunlarını sarsmaya başlar.

Tanıştırılacak önemli bir oyuncu dışında, bunların hepsini başaran epigenetik takım artık biliniyor: DNA metilasyonu, histon varyantları ve değişiklikleri, nükleozom zincirinin yeniden yapılanması ve hücre çekirdeğindeki kromozom etkileşimleriyle bağlantı kuran şaşırtıcı ağ.

Bu nedenle aşağıdakiler nasıldan ziyade ne kadar, ne zaman ve neden sorularıyla ilgilidir. Dış dünyaya açılan bu pencere ne kadar büyüktür? Oradan tek bir ışık demeti mi süzülür yoksa daha fazlası mı? Bu pencere ne zaman kapanır, ne zaman açılır? Epigenetik izler genomda, biz insanlarda ve diğer canlılarda hangi etkileri bırakır ve sonuçları nedir? Sağlık ve hastalık açısından ne önemleri vardır? Tıp bu bilgilerden faydalanabilir mi?

Son olarak önemli noktalardan bir tanesi daha: Epigenetik kalıtım, Linné'nin peloriası şeklinde karşımıza çıktığı gibi, sadece epigenetik programlamaya eşlik eden nadir bir olay mıdır, böylesine karmaşık sistemlerde kaçınılmaz olan bir tür iş kazası mıdır? Yoksa arkasında bir sistem mi vardır? DNA dizisine dayanan ilk kalıtım sisteminin yanı sıra, çevreden gelen etkilere hızlı ve tersine çevrilebilen bir tepki veren, ayrıca gelecekte olması beklenen koşullar hakkında bir çeşit öngörü olarak erken deneyimler taşıyan ikinci bir epigenetik sistem daha mı vardır? Yeni, genişletilmiş bir evrim teorisine ihtiyacımız var mı?

Fareler, İnsanlar ve Sıçrayan Genler

Fareleri olmasaydı *Homo sapiens* ne olurdu? Bu soruya, problemlerinden biri eksilirdi, diye cevap verilebilir. Ama burada sözü edilen ne *Mus musculus*, yani binlerce yıldır bizim yiyeceklerimize dadanan ev fareleridir ne de onun vahşi doğada yaşayan akrabalarıdır. Burada kastedilen, insan tarafından ev farelerinden yetiştirilerek türetilmiş laboratuvar fareleridir. Günümüzde, dünyanın dört bir yanındaki araştırma laboratuvarlarında bir anlamda hayatta kalabilme becerisi gösteren yüzlerce tür olarak yaşamaktadırlar.

O halde cevap galiba şöyle olmalıydı: Hasta olurduk ya da en azından daha çok hasta olurduk. Çünkü modern biyomedikal araştırma, açıkçası laboratuvar fareleri olmadan düşünülemez. Hayvan genomuna doğrudan müdahale edilebildiğinden, genler açılıp kapatılabildiğinden veya yeni genler eklenebildiğinden beri, bir kere daha denek hayvanlarının “kullanımındaki” dikkate değer artıştan önemlerini okumak mümkündür. Dolayısıyla fare genomu şifrelerinin bütün yönleriyle, eksiksiz çözümlenmesinin, araştırmacıların dilek listesinin en tepesinde yer almasına hiç de şaşmamalı. 1999 yılında Fare Genomu Dizileme Konsorsiyumu kurulmuştur. Projenin en parlak zamanlarında altı ülkeden 26 araştırma kuruluşu konu üzerinde çalışmıştır. *Nature* dergisinin 2002

yılı Aralık ayında çıkan sayısının kapağını, yüzlerce minik fotoğrafın bir araya getirilmesiyle oluşturulan beyaz bir laboratuvar faresi resmi süslüyordu. İnsan DNA diziliminin yayımlanışından yalnızca bir yıl sonra fare genomunun şifreleri de çözüldü.¹ Bununla birlikte sunulan çalışma örneği birçok hata içeriyordu ve ancak 2009 yılında doldurulabilen 176.000 boşluk bulunuyordu.² Douglas Adams'ın *Bir Otostopçunun Galaksi Rehberi* adlı romanında laboratuvar fareleri sonuçta dünyanın gerçek efendileri ve yeryüzünün en zeki türleri olarak ortaya çıkıyorlar. Hem onların hem de bizim şansımıza, DNA dizilimleri, onları tam olarak her zaman gördüğümüz yerde konumlandırıyor: Yeryüzünde yaşayan kemirgen akraba çevreleri içinde kendi benzerleri arasında yer alıyorlar. Fare genomu 20.210 tane protein kodlayan gen içerir. Bu sayı insan genomundakinden neredeyse 1.200 tane daha fazladır.³

Nature dergisinde sunulan genom haritası, Amerikalı Clarence Little'ın henüz 1921'de, 57 kodlu bir dişi fareden ürettiği siyah, soy içi melezlenmiş bir tür olan C57BL/6 diye adlandırılan bir fareye aitti. Bu sağlıklı ve dayanıklı, ayrıca kolay yetiştirilen hayvanlar, özellikle genetikçiler arasında bugün hâlâ çok popüler.

20. yüzyılın sonunda, Avustralyalı Emma Whitelaw'ın ekibi de bu farelerle, daha doğrusu kısaca A^{vy} diye adlandırılan alele sahip (viable yellow agouti - canlı sarı agouti) özel bir mutantıyla çalıştı. Erkek ve kız kardeşler, 30 kuşaktan fazla bir süredir tekrar tekrar çiftleştirilmişti. Sonunda, genetik olarak neredeyse yüzde 100 özdeş ve homozigot olan, yani (kardeş) anne ve babalarından aynı gen varyantlarını veya alellerini kalıtımla devralan hayvanlar ortaya çıktı. Emma Whitelaw'ın agouti fareleri, kader arkadaşları C57BL/6'dan yalnızca tek bir gen değişikliğiyle farklılık gös-

terirler, o da şu sarı kürk rengini belirleyen agouti alelidir. Bu fark sadece görünüşleri açısından ciddi sonuçlar doğurmakla kalmamıştır.

Kürk renginin nispeten basit bir özellik olduğu varsayıl-
sa da, agouti geni (A), mevcut bilgilere göre farelerin kürk
rengini etkileyen elli genden sadece bir tanesidir. Kodladığı
protein, kıl uzamasının belirli ve kısa süreli bir gelişim evre-
sinde siyah yerine sarı bir boyanın oluşmasını sağlar. Siyah
kılların uç kısımlarının hemen altında yabani türdeki farelere
boz rengi, agouti diye adlandırılan kürk rengini veren sarı bir
şerit olur.⁴ Diğer birçok memelide bu genin benzerleri vardır.

Normal agouti geni yerine, *canlı sarı* alel gen A^y taşıyan
farelerde, bir batında dünyaya gelen hayvanlar bile aynı
kürk rengini taşımazlar, aksine geniş bir renk yelpazesinde
neredeyse sapsarıdan az çok benekliye, benekliiden agouti
renkli hayvanlara kadar uzanan çeşitliliktedirler. Gerçi bu
hayvanlarda karmakarışık olan sadece kıl oluşum süreci
değildir. Kendi türlerinden çok daha büyük olan zavallı sarı
farelerin, obezite ve diyabete yatkın oldukları ve çoğunlukla
kansere yakalandıkları öğrenildiğinde, *canlı* sözcüğü kulla-
nılarak yapılan betimlemenin, adeta alay eder gibi, acı verici
bir duruma işaret ettiği ortaya çıkmıştır. Yaşam süreleri,
griye çalan kahverengi kürklü kardeş farelerinkinden bariz
biçimde daha kısadır,⁵ bu pleiotropik gen etkisinin tipik bir
örneğidir. Agouti geni tarafından kodlanan protein, açıkçası
sadece kürk rengini değil, aynı zamanda hayati önem taşıyan
birçok başka süreci de etkilemektedir.

Aynı koşullarda tutulan, kalıtsal olarak özdeş hayvan-
ların böylesine farklı özellikler göstermesi şimdi yeterince
şaşırtıcıdır. Kalıtım süreçlerine bakıldığında, durum tama-
men kafa karıştırıcı bir hal alır. Emma Whitelaw ve meslek-
taşları babanın kürk rengini değiştirdiklerinde, her zaman

aynı sonucu elde ettiler: Yavru farelerin yüzde 40'ının sarı renkli, hastalık eğilimliydi ve dev gibi büyümüşlerdi; yüzde 45'i benekliydi ve sadece yüzde 15'i gri-kahverengiydi, normal boyutlarda ve sağlıklıydı. Her biri, agouti geninin işlevsiz varyantlarını taşıyan bir eşle çiftleştirildi. Bu hayvanlar "agouti proteini" üretemezler, sarı kıl bantları oluşturamazlar ve bu yüzden simsiyah bir kürke sahiptirler.⁶

Buna karşın dişilerin kürk renkleri değiştirildiğinde, bambaşka bir tablo ortaya çıktı. Çünkü araştırmacılar, anne hayvanın sarı, benekli ya da agouti renkli oluşuna göre farklı sonuçlar elde ettiler. Sarı bir anne fare kullandıklarında, yavruların yüzde 57'si sarı, geri kalanı benekliydi. Annenin kürkü benekli olduğunda, yalnızca yüzde 44'ü sarı, buna karşın yüzde 47'si benekli ve yüzde dokuzluk küçük bir kısmı ise gri-kahverengiydi. Gri-kahverengi bir anne farede, yüzde 40 sarı ve yüzde 40 benekli yavrular elde ettiler. Buna karşılık agouti alelli yavru farelerin oranıysa yüzde 20'ye çıkmıştı. Büyükanne de gri-kahverengi renkteyse, o zaman oranları üçte biri buluyordu.⁷ Bu sonuçlar, basit sayısal oranlarıyla klasik Mendelci genetikten çok farklıydı.

Gri-kahverengi kürklü anne fareler, beşte biri birebir aynı olan yavrulara sahip olurken, genetik olarak özdeş sarı annelerin tek bir yavrusunun bile olmaması nasıl açıklanabilir? Farelerin kürk renklerini yüzde yüz kalıtımla almadıkları, ancak annenin rengiyle yavrularının rengi arasında kesinlikle bir bağlantı olduğu açıktır. Çünkü sarı renkli anneler en çok sarı yavru dünyaya getirirler ve aynı durum sırasıyla benekli ve gri-kahverengi anne fareler için de geçerlidir. Her zaman olduğu gibi bu yatkınlık anne hayvanlara yüklenmiştir, onlar da genetik olmadığı belli olan bu bilgileri kendi soyundan gelenlerin bir kısmına aktarırlar. Bu durum babalar için geçerli değildir.

Bu tür beklenmedik kalıtsal varyasyonlar için en sık başvuru iki açıklama da bu durumun anlaşılmasına yardımcı olmuyor.⁸ Çözülmemiş bir ceza davasında, müfettişin fail diye birdenbire şapkadan kötü ve büyük bir yabancıyı çıkarması gibi, farklı renkli farelerin her birinde ayrı ayrı arka planda işleyen genler olduğu varsayılabilir ve bu genlerin kolları renklendirmeyi şu veya bu şekilde idare ettiği düşünülebilir. Bu durum karşısında tüm anne fareler aynı DNA dizinlerine sahip oldukları için, bilinmeyen büyük yabancıyı güvenle rafa kaldırabiliriz. İkinci olası açıklamayı çürütmek daha zordur. Emma Whitelaw ve meslektaşları olanları açıklamadan önce, A^y alelli farelerdeki tuhaf süreçlerin “anneyle ilgili etkilerden” kaynaklandığına inanılıyordu.

Babalar gelişmekte olan embriyoya sadece kromozomlarıyla katkıda bulunurken –minicik spermelerde daha fazlasına yer yoktur– annelerin etkileme olanakları çok daha geniş kapsamlıdır. Spermelere kıyasla kocaman yumurta hücreleri, anne DNA’sına sahip hücre çekirdeğini içermekle kalmaz, aynı zamanda, aralarında çok sayıda güçlü enzimin ve RNA molekülünün de olduğu, çeşitli hücre bileşenlerini ve binlerce maddeyi bünyesinde bulunduran büyük miktarlarda sitoplazma da içerir. Anne ve babaya ait kromozomların, gelecekteki embriyonun yeni ve benzersiz genetik kimliğini oluşturmak için bir araya geldiği döllenmiş yumurta hücresinin çekirdeği adeta, sadece anne kaynaklarından beslenen ve sonraki ilk bölünme esnasında yavru hücreler arasında paylaştırılan bir gölde yüzer. Memeli hayvanlarda, büyüyen fetüse annenin plasentası üzerinden bakım sağlanır ve nihayet dünyaya geldiğinde de her yönden bakım devam eder. Yavrular anne sütü içerler. Annelerin yavrularına hayatta genlerinden çok daha fazlasını verdiğine hiç kuşku yoktur. Bu “anne kaynaklı etkilerin” ne kadar büyük olduğu yani

nüfuz alanlarının genişliği ve bunların ayrıntıda nelerden oluştuğu yoğun araştırma konusudur; kavram tanımladığı olay kadar belirsizdir.⁹

Agouti farelerinin durumunda ise anneden kaynaklanan (maternal) etkilerin bununla birlikte kanıtlanabilir hiçbir rol oynamadıkları görülmüştür. Emma Whitelaw ve ekibindekiler, sarı kürklü anne farelerden aldıkları embriyoları siyah renkli anne farelere aktardılar ve değiştirilen uterus ortamının hiçbir etkisi olmadığını ortaya koydular. Siyah taşıyıcı annelerden doğan yavru farelerde farklı kürk renkleri oluştu, sanki hiç embriyo transferi yapılmamış gibiydi. Yavrular ya sarı ya da benekliydi.

Dört yıl sonra, Emma Whitelaw liderliğindeki araştırma ekibi, tanımlanan olayların en azından farelerde münferit bir vaka olmadığını gösterdi.¹⁰ Yeni çalışma yine aynı soydan üretilmiş bir fareyle ilgiliydi, yine yıllardır bilinen mutant odak noktasında duruyordu ve tekrar melezleme deneylerinde bir özellik kalıtımla geçmişti, bu özelliğin değişkenliği ne genetik olarak ne de çevresel etkenlere dayandırılarak açıklanabiliyordu.

Axin fused (kısaca Axin^{Fu}) adlı alel geni taşıyan fareler çoğunlukla kıvrık kuyruğa sahiptir, çünkü embriyonun gelişimi esnasında belirli bir vücut eksenini oluşumu sakatlanmıştır. Ancak hayvanlar genetik olarak özdeş olmalarına rağmen, agouti farelerinde olduğu gibi, fenotip denilen görünüşleri son derece değişkendir. Aynı batındaki fareler mükemmel ve böyle az çok belirgin kıvrık kuyruklu doğabilirler. Yine nötr bir eşle yapılan çaprazlamada, ilgili fenotip tercihen A^y farelerinin kürk renginden farklı olarak aslında sadece anneden değil, aynı zamanda belli bir dereceye kadar babadan yavrulara aktarılır. Düz kuyruklu anne ve babalar, aynı derecede mükemmel yavrularda en yüksek paya sahip-

tirler. Kusurlu oluşumun, şekil bozukluğunun derecesi bile kalıtsaldır. Kuyrukları ciddi şekilde kıvrık hayvanlar da aynı şekilde kusurlu yavrularda en büyük payı alırlar, dahası aynı durum ebeveynlerin kuyrukları sadece hafif kıvrık olduğunda da geçerlidir.

Her iki mutant farenin durumunda da Linné'nin canavar bitkisinde olduğu gibi bilmecenin çözülmesi 250 yıl sürmedi. Neredeyse aynı zamanlarda, Norwich'te Pilar Cubas ve Enrico Coen peloria genomunu çözmeye çalışırken, Emma Whitelaw'ın ekibi de agouti genini daha yakından incelemek için metilasyona duyarlı kimyasal bıçaklar kullanıyorlardı.¹¹ Avustralyalı bilim insanları da İngiliz meslektaşları gibi, sarı ve gri-kahverengi farelerde, gerçek gen konumunun 100.000 baz çifti uzağında, farklı metilasyon kalıplarına rastladılar. Dört yıl sonra aynısını düz ve kıvrık kuyruklu fareler için yaptılar. Burada etkilenen diziler Axin^{Fu} geninin ortasında, tam olarak söylemek gerekirse bu genin altıncı intronunda bulunur.¹² İki fare mutantında da yabancı tipler, yani gri-kahverengi ve düz kuyruklu fareler, yüzde seksen, yüzde doksan değerlerde yüksek bir metilasyon oranı gösteriyorlardı, sarı ve kıvrık kuyruklu farelerse yüzde 40 ila 50 gibi oranlarla açıkça daha düşük düzeydeydi.

Aslında az çok metillenmiş dizilerde, peloriada olduğu gibi bizzat genin kendisi (ya da promotörleri) değil, bambaşka bir şey söz konusudur: Bunlar transpozonlar, yani zıplayan genlerdir.

Siz nasıl hissediyorsunuz bilmiyorum, ama Amerikalı Barbara McClintock zıplayan genleri keşfedeli yarım yüz-

yıldan fazla olmasına rağmen –bu keşfiyle 1983 yılında Nobel Ödülü’ne layık görüldü– ben hâlâ onların varlığına alışamadım. Zıplayan genler mi? Hücre çekirdeklerimizde, hem de en mahrem alanın içinde, DNA’da adeta parazit gibi elementlerin başboş dolaştığı fikrine katlanmak zordur; özellikle de uzmanların genel olarak onlardan iyi şeyler beklenemeyeceği konusunda hemfikir oldukları düşünülüyordu. Biz (ve neredeyse diğer tüm canlılar) gerçekten kendi evimizin efendisi miyiz?

Dizileme projelerinden elde edilen sonuçlar sayesinde, daha yeni kayda geçirilen bu sızmanın şaşırtıcı boyutu üzerinde iyice düşünülmelidir. İnsanın protein kodlayan her genine karşılık 100 tane hareketli genetik element bulunur. Genomumuzun yüzde 45’ini,¹³ yani genellikle hurda ya da bir başka deyişle çöp DNA olarak adlandırılan şeyin büyük bir bölümünü oluştururlar. Milyonlarca yıl boyunca hareketlilikleri nedeniyle genomun birçok yerinde belirgin izler bıraktıkları için, genomumuzun en az yüzde 75’lik önemli bir bölümünü onların faaliyetleri şekillendirmiştir.¹⁴ Kendi kendilerine çoğalabildikleri için, ama özellikle de çok eski zamanlardan beri hücreler onlardan kurtulmanın yolunu bulamadıkları için böylesine miktarlarda birikebiliyorlardı. Ünlü popülasyon genetikçisi Michael Lynch, *The Origins of Genome Architecture* (Genom Mimarisinin Kökeni) adlı kitabında, “Hareketli elementler hücresel yaşamı sömürmede olağanüstü başarılı oldular,” diye yazar. “Evet, o kadar yaygın, o kadar çeşitli ve kromozom mimarisinde o kadar temel bir etkiye sahiptirler ki, bütün dikkatler konakçı genlere çevrilmeden önce, haklı gerekçelerle genomların evriminin onlarla başlaması gerektiğine dair bir görüş ileri sürülebilir.”¹⁵

Şimdiye kadar dizilenen tüm memeli hayvanlardan yalnızca Güney Amerika keseli sıçanı insandan daha fazla bu

canavarlara konakçılık eder.¹⁶ Canavarlar mı? Bunlar konakçı hücrelerin biyokimyasal mekanizmasınca pasif olarak kopyalanabilen ve bu şekilde milyonlarca yıldır bir hücre neslinden diğerine geçebilen DNA dizileridir. Ancak zıplayabilen birinin belli ölçüde kendine özgü bir yaşamının olması gerekir. Aslında “zıplayan genler” tanımını biraz yanıltıcı bir dinamiği akla getiriyor, çünkü genomun bir bölgesinden diğerine geçmek için çok uzun zıplamalara hiç gerek yoktur. Gördüğümüz üzere, hücre çekirdeğinin kromatin ağı içerisindeki karmaşık ve değişebilen konumsal ilişkiler, çok uzak dizi bölümlerini bile kolayca erişilebilir mesafeye getirir, böylece küçük bir adım genellikle yeterlidir.

Kuşkusuz açma kapama işini üstlenen ve bu hareketli elementlerin temel donanımına ait özel bir enzime, bir transpozaz enzimine ihtiyaç vardır. Nadiren kullanılır. Zıplama sıklığı tam olarak belirlenebilen bakteriyel transpozonlar, konumlarını ancak 100.000 hücre bölünmesinde bir defa değiştirirler. Zıpladıkları yer büyük ölçüde rastgeleymiş gibi görünür, belirli hedef dizileri açısından tercihleri yoktur. Şimdiye kadar, eski DNA bağlamından beraberinde getirdiği enzim tarafından kesilip çıkarılarak başka yere eklenen, sadece DNA transpozonu olan bir transpozondan söz edildi. Bu elementler, yani gerçek zıplayan genler, öncelikle bakterilerde bulunur, fare ve insan genomundaysa görece nadirdirler. Genomda, Emma Whitelaw'ın mutant farelerinde sorun çıkaran her iki örneğe ait retrotranspozon denen türüyle çok daha sık karşılaşılır. Bu transpozonlar eski konumlarını terk etmek yerine, bulundukları yerde kalıp normal genler gibi RNA'ya kopyalanırlar. Kodlanmış biçimde Retrotranspozonların kendisinde bulunan özel bir enzim olan, ünlü ters transkriptaz enzimi bu RNA'yı yeniden DNA'ya çevirir ve bu DNA daha sonra yeni yerde tekrar konakçı genin bünyesine dâhil edilir.

Açıkçası burada zıplama yoktur. Genoma yeni eklenen kopyalar bir üreme sürecinin sonucudur. Retrotranspozonlar, birkaç bin baz çifti uzunluğundadır ve birçok yönden, genetik materyal olarak RNA içeren ve ayrıca insana özgü bağışıklık yetersizliği virüsü HIV'nin de aralarında olduğu "bağımsız yaşayan" retrovirüslere benzer. Ne var ki virüslerin protein zarfını kodlayan genlerden yoksundurlar, bu yüzden de konakçı hücrelerini terk edemezler. Bu nedenle çoğunlukla endojen retrovirüsler (kısaca ERV) olarak adlandırılırlar.

İnsan genomundaki çok büyük hareketli element kütlesi, aynı şekilde bir RNA'nın dolambaçlı yoluyla çoğalan ikinci tipte bir retrotranspozon tarafından oluşturulur. Dizilişlerine göre farklı ailelere ayrılırlar, en büyük olanlar LINE (uzun serpiştirilmiş elementler, yaklaşık 6.000 baz çifti uzunluğunda) ve SINE (kısa serpiştirilmiş elementler, yaklaşık 3.000 baz çifti uzunluğunda) üst kavramları altında toplanmıştır. Genomumuzun neredeyse yüzde 40'ını oluşturan, adeta sonsuzmuş gibi görünen tekrarlarda bulunurlar. En az 870.000 LINE elementi tespit edilmiştir, ancak bunlardan sadece yaklaşık yüz tanesinin son altı milyon yılda, insan soyunun Afrika maymunlarından ayrılmasından bu yana hareketli olduğu kanıtlandı. Bir tanesi, kanın pıhtılaşması için önemli olan ve hemofilinin özel bir türüne yol açan bir gene yerleşmiştir. LINE elementlerinin geri kalanı, çok eski, sayısız mutasyonla değişmiş ve hareketsizleşmiş fosil kalıntıları olarak görülür, yani çöpün içindeki gerçekten değersiz ıvır zıvırdan sayılırlar. Bütün bunlara rağmen çaresiz konakçı hücrelerce çoğaltılarak milyonlarca yıl boyunca bir hücre bölünmesinden diğerine taşınıp dururlar.¹⁷

Bir buçuk milyon kopyayla kısa SINE transpozonları çok daha yaygındır. Çok küçüktürler, çünkü indirgemeyi uç noktalara vardırırlar ve kendi kendilerini kopyalayarak

çoğaltmak için bile enzim genleri içermezler. Bunu yapmak için başka transpozonların kimyasal araçlarını ödünç alırlar.

SINE elementleri günümüzde hâlâ daha aktiftirler. Örneğin her 100 ila 200 doğumda insan genomunda yeni LINE yavruları ortaya çıkar. Genetik değişikliklerin önemli bir nedeniydiler ve hâlâ öyledirler. İnsanlardaki 1000 yeni mutasyonun ikisinden sorumludurlar, transpozonların daha önceki faaliyet evrelerinde herhalde çok daha fazlası olmuştur. Ne var ki şikâyet etmemiz için bir neden yok. Günümüzde de hareketli elementler farelerde çok daha aktiftir, dahası tüm mutasyonların yaklaşık yüzde onundan da sorumludurlar.¹⁸

Transpozonlar, DNA dizisini çeşitli şekillerde değiştirirler. Genlerin ortasına yerleştiklerinden, muhtemelen ya hiç gen ürünü üretemezler ya da sadece kusurlu veya ciddi değişikliğe uğramış bir gen ürünü meydana getirebilirler. Genomda sadece zıplama noktasında izler bırakmakla kalmazlar, aynı zamanda hedef dizinin çevresinde yeniden gruplaşma meydana getirebilirler. Sonuç olarak transpozonlar, genlerin tamamını veya bir kısmını yanlarına alarak yolculuğa çıkıp, tanıdık çevrelerinden tamamen farklı başka genom alanlarına taşıyabilirler. Antibiyotiklere karşı dirençlerin endişe verici artışı bu sırtında taşıma mekanizmasına bağlanabilir, hiç kuşkusuz ondan fayda sağlayan bakteriler için çok büyük bir avantajdır.

Bu şekilde ortaya çıkan mutasyonların büyük çoğunluğu taşıyıcıları için zararlı olmuştur, fakat elbette ara sıra gerçek iyileştirmeler ve gelişmeler de meydana gelmiştir, tıpkı çevrenin değişimine yol açan etkenlerin yarattığı mutajenik etkiler gibi. Bu yüzden belki de onların korkutucu gidişatına biraz daha iyi niyetli bakmalıyız, çünkü transpozonların mevcut olduğu uzun süreler göz önüne alındığında, “çevre-

mizde gördüğümüz yaşam çeşitliliğinin büyük bir bölümünün, daha başlangıçtan beri hareketli genetik elementlerin dolaşımından kaynaklandığı neredeyse kesindir.”¹⁹

Bu konudaki şaşırtıcı yeni bilgileri, 60’tan fazla bilim insanının oluşturduğu bir araştırma ekibinin çalışmalarına borçluyuz. Bu ekip 2007 yılında *Nature* dergisinde ilk keseli hayvan genomuna ait dizilimin sonuçlarını yayımladı.²⁰ Güney Amerikalı keseli sıçan, *Monodelphis domestica*, yalnızca dokuz kromozoma sahiptir. Fakat bu kromozomlar o kadar olağanüstü boyutlardadır ki, bu minicik hayvanın genomu genel olarak *Homo sapiens*’inkinden belirgin biçimde daha büyüktür. Hareketli genetik elementler, şimdiye dek dizini çıkarılmış başka memeli hayvanlarınkine göre yüzde 52’den daha fazla yer kaplar. Böylece insan, bu konudaki lider pozisyonunu nihayet kaybetmiştir.

Keseli sıçan, köpek, fare, dev fare ve insan genomlarının karşılaştırması, şimdi ilk defa evrim sırasında korunmuş dizilerden hangilerinin daha üst sınıflandırma basamağındaki memeli hayvanlar²¹ için ayırt edici nitelikte olduğunu, dolaşısıyla hangilerinin keseli hayvanlardan ayrıldıktan sonra ilk kez ortaya çıktığını keşfetmeyi mümkün kılmıştır. Protein kodlayan genlerin zamanla sadece ikincil bir rol oynadıkları anlaşılmıştır. Çünkü her iki gelişim çizgisi de yaklaşık 180 milyon yıl önce ayrılmış olmasına rağmen, gen havuzlarının bileşiminde çok az değişiklik olmuştur. Daha üst sınıftaki memeli hayvanlarda korunmuş olan protein kodlayan dizilerin yalnızca yüzde 1,1’inin özgül olduğu, keseli sıçanların genomunda karşılıklarının bulunmadığı anlaşılmıştır. Kodlanmayan diziler açısından sonuç tamamen farklıydı ve bunların nereden baksanız beşte birinin özgül olduğu ortaya çıkmıştı. Mesaj açık ve netti: Bizi plasentalı hayvan yapan şey, protein genlerinin sadece çok az bir kısmında bulunur.

Araştırma grubu, korunmuş bu dizileri dikkatlice incelediğinde, şaşırtıcı bir şekilde her yerde hareketli genetik elementlerin izlerine rastladılar. O zamana kadar yalnızca, tek tek eski, kodlanmayan gen bölümlerinin zıplayan genlerden türetilbildiği birkaç durum tanımlanmıştı. Oysa şimdi, yakın akrabalarımız için ayırt edici nitelikteki bu dizilerin en az yüzde 16'sının bilinen hareketli elementlerle karıştığı ortaya çıkmıştır.

Bununla birlikte daha önce pek dikkate alınmayan, eksaptasyon ya da ön adaptasyon denilen bir sürece büyük önem verilir. Konak hücreler durumu tersine çevirirler, transpozonların genlerini yakalayıp kendi amaçları için kullanırlar. Rastgele mutasyonların transpozon dizilerini milyonlarca yıl boyunca tanınmayacak şekilde değiştirmiş olması gerekirken, bugün hâlâ tespit edilebilir olmaları gerçeği, seçilimin onların kaybını engellediğini gösterir. Açıkçası taşıyıcılarına bazı avantajlar sağlarlar ve gerçekten bugün daha önceki konakçı hücrelerine destekleyici veya promotör dizileri olarak hizmet eden, eski transpozonlar tek tek tanımlanabilirler.²² Yazar ekibinin özetine göre, transpozonlar bu korunmuş dizilerin oluşumunda “önemli bir yaratıcı güç olarak” görülmelidir,²³ DNA bölümlerinden, bizim için ve memeli hayvan akrabalarımız için çok daha büyük ölçüde türe özgü olanlar klasik genlerimiz olarak bir kez daha vurgulanmalıdır. Bu noktada, kodlama yapmayan bu dizilerin çoğunun işlevinin bilinmediği unutulmamalıdır (bkz. 4. Bölüm).

Amerikalı bilimkurgu yazarı Greg Bear, 1999 yılında yayımlanan *Darwin's Radio* adlı romanında bugün retrotanspozon faaliyetinde yaşanan bir patlamanın nasıl yeni bir insan tipine yol açabileceğini betimler. Gerçi, bu yeni *Homo sapiens superior*'un özelliklerine dair aklına çok fazla bir şey gelmemiş olsa da buna sebep olan olayların tasviri öylesine

ayrıntılı ve büyüleyicidir ki, bilim dergilerinin amiral gemisi sayılan *Nature* bile övgüler düzmekten kendini alamamıştır. Bear, çalışmakta olan bilim insanlarını, son birkaç on yılın yalıtılmış bulgularının gerçekten ne anlama geldiğini bir kere özgürce düşünmeye zorlar. Dahası bizlere de bazen yeni fikirlere ne kadar kapalı olabileceğimizi hatırlatır. Bunlar, sadece bir yıl sonra insan genomunun tam dizilimini yayımlayacak olan bir dergideki gerçekten şaşılası cümlelerdir. Bir bilimkurgu yazarı düşünmeye üşenen tembel bilim insanlarının fikir üretici haline gelmiştir.²⁴ Bu arada hücrenin moleküller biyolojisi hakkındaki son derece ciddi standart ders kitabı da, tipik insan niteliklerimizden kaç tanesinin, birçok hareketli genetik elementin, daha önceki faaliyetlerinden kaynaklandığını merakla sorabileceğimiz saptamasında bulunur; bu elementlerin kalıntılarını günümüzde kromozomlarımıza dağılmış halde buluruz.²⁵ Zor olsa da, genomik kiracılarımıza karşı biraz saygı göstermemiz bu koşullar altında gerçekten uygun görünüyor.

Büyük evrimden tekrar laboratuvar faresi genetiğine dönersek, bunun ilginç bulgular ortaya çıkaracağına söz verebilirim.

Beşinci bölümde ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, organizmalar, korumasızca transpozonların işleyişinin insafına bırakılmamıştır (Ayrıca bkz. 13. Bölüm). Epigenetiğin en önemli düzenleyici mekanizmalarından biri olan DNA metilasyonu, öncelikle metil gruplarının oluşturduğu yekpare büyük bir kordonla kapatılan asalak genom elementlerine karşı savunma görevi görür. Bu korumadan yoksun kalınca ne olacağını, incelenen Avustralya mutant fareleri göstermiştir.

Emma Whitelaw'ın ekibinin kullandığı fare neslindeki gri-kahverengi ve düz kuyruklu yabani türler de, kardeşlerinin tuhaf özelliklerinden sorumlu tutulan her iki retrotranspozona da sahiptirler. Ancak sitozin bazlarının neredeyse hepsini kaplayan bir metilasyon nedeniyle bu transpozonlar faal değildirler. Bu metilasyonun büyük bir kısmı kayboldukça davetsiz misafirler canlanırlar. A^{vy} mutanlığı söz konusu olduğunda; transpozona saklanmış bir promotör, agouti geninin sadece kıl oluşumundan sorumlu hücrelerde sınırlı bir süre için değil, aynı zamanda vücudun her yerinde ve her zaman faal olmasını sağlar, bu da tanımlanan ciddi hastalık belirtilerine yol açar. Bu hayvanların olağandışı kürk rengi, uzayan kıllar sadece dar bir sarı bantla donatıldığı için değil, bilakis tamamen sarı renkli olduğu için meydana gelir.²⁶

Axin^{Fu} farelerindeki kusurun temelinde başka bir mekanizma yatar. Transpozon onlarda genin tam ortasında bulunur ve aktif olduğunda transkripsiyonu etkiler. Avustralyalı araştırmacılar, düz kuyruklu farelerde olmayan birçok anormal RNA transkripsiyonları olduğunu kanıtlamışlardır. Bu kusurlu kopyalardan sonra her şeye rağmen hâlâ protein üretilse bile, bu proteinler görevlerini doğru bir şekilde yerine getiremezler. Yavru fareler kıvrık kuyruklu doğarlar.

O halde kalıtsal olarak aynı, kendi soyu içinde melezlenmiş farelerin farklı fenotipleri epigenetik nedenlere dayanır diyebiliriz. Buna ilaveten işin içine hareketli genetik elementlerin dâhil olması bu gerçeği değiştirmez. Dahası sarı dişi fareler kendi soylarında en yüksek oranda sarı yavrular dünyaya getirirler, aynı durum gri-kahverengi, benekli ve kıvrık kuyruklu türdeşleri için de geçerlidir. Bu nedenle A^{vy} –ve Axin^{Fu}– fareleri memelilerde epigenetik kalıtıma örnek oluşturur. Bu garip kemirgenler olmadan konuyla ilgili hiçbir tanımlama yapılamaz.

Retrotranspozonlar, organizmaların fenotipini, özellikle evrimsel dönemlerde ortaya çıkan dizi değiştiren özellikleriyle etkilemekle kalmaz, aynı zamanda, soy içi üretilen farelerde olduğu gibi, burada ve şu anda bile, diğer genlerin transkripsiyonunu bu genlerin bulundukları ortamı, çevrelerini etkileyerek ya da bozarak da etkili olurlar. Amerikalı bilim insanları bitkilerde çok daha dikkat çekici bir başka örneğe rastladılar. Zekice düşünülmüş adıyla Rider retrotranspozonunun sebep olduğu bir genin kopyalanması domates bitkilerinde aşırı uzun meyvelerin oluşmasına yol açmıştır. Gen kopyası, transpozonun beraberinde, eski ortama göre genel olarak daha yüksek faaliyet özelliğiyle ayırt edilen bir gen bölgesine ulaşır. Sonuç şişe şeklinde domateslerdir.

Benzer bir şey insanlarda da düşünülebilir mi? Emma Whitelaw bunun sadece mümkün olduğunu düşünmekle kalmıyor, aynı zamanda insan genomunda bulunan yüz binlerce retrotranspozon ve faaliyetlerinden potansiyel olarak etkilenebilecek çok sayıda gen göz önüne alındığında, çok büyük olasılıkla olabileceğine inanıyor.²⁸ *Nature Genetics* dergisi için yapılan oldukça teorik bir çalışmada, embriyonal gelişimin erken evrelerinde hareketli elementlerin durdurulmasını sağlayan güçlü bir rastgele bileşen olduğunu, A^v transpozonunun olası konumlarından bazen üç, bazen altı, bazen de sekizinin, kademeli etkiyle metillendiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, soy içi üretilmiş farelerin hemen hemen her yavrusu kürk renkleri yelpazesindeki tüm renkleri sağlar. Normal bireylerde, sadece bu tek retrotranspozon kontrol altına alınmakla kalmaz, aynı zamanda binlercesi değilse de daha yüzlercesi engellenir. Bu yüzden “tek tek her bir memeli hayvan, bir araya getirilmiş epigenetik bir mozaiktir.”²⁹ Birçok transpozonun susturulması çoğu kez,

tam olarak başaranlamadığından, sonuçta her bireyde ortaya çıkan hücre mozaiği tamamen kendine özgü bir yapıda olacaktır ve bu da hiç kuşkusuz kanser, şeker hastalığı veya acı veren başka hastalıklara yakalanmak konusunda birtakım bireysel riskler doğuracaktır. Bu hem tıp dünyası hem de potansiyel hastalar olarak bizim için galiba pek iyi bir haber olmayacaktır.

Kalıtsal mı değil mi? Avustralyalı-Amerikalı Fare Anlaşmazlığı

Emma Whitelaw ve uluslararası ekibinin ortaya koyduğu araştırma sonuçları o andan itibaren, uzman çevrelerin epigenetik sorulara daha fazla ilgi göstermesine katkı sağladı. Halktan hiçbir tepki görmediler. Herhalde birçok yayıncı ve editör “Elimizde ne var, soy içi üretilen farelerin genetik karmaşasıyla insanın ne ilgisi var?” diye düşünmüş, sonra da başka konulara yönelmiştir. Hangi araştırmanın halka ulaştırılacağına, hangisinin ulaştırılmayacağına karar veren süzgeçtirler ve hâlâ halka ulaştırmamaktan yanadırlar.

Amerika’nın Arkansas eyaletinde yazılan, parlak sarı renkli agouti fareleri hakkındaki hikâyenin devamı, uzman çevrelerin dışında çok az ilgi gördü. Başkent Little Rock’taki üniversiteden meslektaşlarıyla birlikte, Ulusal Toksikolojik Araştırma Merkezi’ndeki bilim insanları, yıllardır agouti geninin çeşitli mutantlarını araştırıyorlardı. Emma Whitelaw’ın ekibinin dayandığı temellerin çoğu burada, ABD’nin güneyinde atıldı.

Avustralyalı araştırmacılar özellikle farelerde tuhaf kalıtım modellerinin altında yatan (epi-) genetik mekanizmalarla ilgileniyorlardı, ancak Amerikalıların yaptığı çalışmanın daha çok tıbbi bir arka planı vardı. Hatırlayacağınız üzere,

sarı A^{vy} fareleri karmaşık bir klinik tablo gösterir; aşırı kiloludurlar ve transpozon faaliyetiyle değişen metabolizmaları diyabete ve kanser hastalıklarında artışa neden olur. İki yaşındayken, ölüm oranları ince-uzun, gri-kahverengi kardeş farelerinkinden iki kat daha yüksektir ve onlardan sadece birkaç metil grubunun eksik oluşuyla ayırt edilirler. Bu hayvanların garip tüy renkleri ABD’li araştırmacılar için kolaylık sağlayan bir yan etkiydi, çünkü hangi hayvanların haftalar veya aylar sonra, doğumdan yedi gün sonra bile hastalanma olasılığının daha yüksek olduğunu belirlemeyi mümkün kılıyordu.

Bireysel yaşam beklentisinin bir grup memeli hayvanda büyük ölçüde farklılaştığı gerçeği, insan araştırmalarında birbirinden neredeyse ayrılmayan, aralarında beslenme, yaşam tarzı ve genetiğin bulunduğu, pek çok faktörden etkilenen üzücü bir gerçektir. Bu faktörlerden çoğu laboratuvar farelerinde kontrol edilebilir. Yıllardır süregelen soy içi üremeler sayesinde fareler, genetik olarak neredeyse özdeşirler, aynı ortamda yaşar ve aynı besinlerle beslenirler. Buna rağmen bazıları diğerlerinden çok daha uzun yaşarlar. Bu nasıl mümkün olmaktadır? A^{vy} fareleri söz konusu olduğunda suç epigenetik farklılıkların üzerine atılır. Sağlıklı hayvanlarda retrotranspozon, yapışkan metil gruplarıyla kontrol altında tutulur, sarı fareler bu korumayı büyük ölçüde kaybetmiştir. Bu durumda bir şeyler değiştirilebilir mi? Epigenetik programlamanın tersine çevrilebilir olduğu bilinmektedir.

1998 yılına gelindiğinde, Whitelaw ekibinin çalışmasının yayımlanmasından bir yıl önce, George Wolff ve Craig Cooney, agouti geninin şekillenmesinde beslenme etkisini gösteren yeni araştırma sonuçlarını yayımlamışlardı.¹ Bunu, dört yıl sonra ikinci bir tamamlayıcı çalışma izledi.² Laboratuvar farelerine normalde, gerekli olan tüm besin-

leri, yeterli miktarlarda sağlayan standart bir yem verilir. Arkansaslı araştırmacılar, fare yiyeceğine birkaç bileşen daha eklediler. Yaklaşık 1.000 gram yeme, 5'er gram kolin ve betain, 5 miligram folik asit (B9 vitamini) ve 0,5 miligram B12 vitamini koydular. İkinci denemede bu ölçüler tekrar üç katına çıkarıldı ve 7,5 gram metiyonin ve 150 miligram çinko eklendi. Bu maddeler aynı karışım oranlarında standart yemlerde de bulunur. Yani fare yemleri sadece zenginleştirilmişti.

Yalnızca dişiler özel yemin keyfini çıkardılar. İlk çiftleşmeden iki hafta önce beslenmeye başladılar, hamilelik sırasında da beslenmeleri devam etti ve yavruların doğumuyla birlikte sona erdi. Başarı etkileyiciydi. Minik yavru farelerin bir hafta sonra kürkleri çıkmaya başladığında, normal yemle beslenen annelerin bir batında doğurdukları yavrulara göre aralarında daha fazla gri-kahverengi fareler olduğu anlaşılmıştı. Sarı ve benekli yavrular doğurmaya devam etseler de özellikle yüksek dozlarla beslenen anne farelerin yavrularında renk yelpazesi belirgin bir biçimde yabani tür hayvanların renklerinden yana kaymıştı. Bilimin hizmetinde uyutulmamış olsalardı ve DNA metilasyon modellerini analiz etmek için bir moleküler biyoloji laboratuvarının hizmetine verilmiş olsalardı, şu anda fare koşullarında sağlıklı ve uzun bir yaşam sürüyor olabilirlerdi.³

Bu nasıl açıklanabilir? Annelerin yemine katılan birkaç gıda katkı maddesi nasıl olur da yavrularının fenotipini böylesine değiştirebilir? Bilmecenin çözümü kullanılan gıda takviyelerinin doğasında yatar, çünkü istisnasız, metil gruplarının tedarikçisi olarak bilinen veya hücrenin metil metabolizmasında önemli yeri olan maddeler söz konusudur. Şimdi bolca hizmete sunulmuş molekül eklentilerinin yardımıyla, felaket habercisi transpozonun metilleşmesindeki boşluklar doldurulabilirdi. Normalden çok daha fazla farede genom

asalağı susmuştu. Bunlardaki agouti geni, artık rahatsız edilmeden işini görerek, hayvanların gri-kahverengi bir kürke ve sağlam bir yapıya sahip olmalarına yardımcı olmuştu. Elbette bundan yararlanan besin değeri artırılmış yemle beslenen dişilerin kendisi değil –zira onlar önceden olduğu gibi sarı, obez ve hastalıklara yatkın olmaya devam ettiler– bilakis onların içlerinde büyüyen yavrularından bir kısmıydı. Anne fareler, folik asit ve diğer gıda katkıları sayesinde kelimenin tam anlamıyla sağlıklı beslenmişlerdi.

Bir kadınsanız ve bir kez olsun hamilelik deneyimi yaşıyorsanız, tıpkı Arkansas'taki denek fareler gibi, büyük olasılıkla folik asit almışsınızdır. Folik asit, embriyonun erken evrelerinde nöral tüpte ağır kusurların, örneğin “açık omurga” gibi anomalilerin oluşumunu önlediğinden, bu ilacı doktorunuz yazmıştır. Gerçekte bu kusurlu oluşumların hassas aşaması, hamileliğin takriben dördüncü haftasına, yani birçok kadının daha hamile olduğunu bilmediği ve bu nedenle henüz doktora gitmediği bir zamana denk gelir. Bu yüzden, birçok ülkede una veya başka gıda maddelerine folik asit eklenmesi tartışılmaktadır; Kanada ve ABD’de bu yönde yasal düzenlemeler yapılmış ve böylece nöral tüp gelişim bozukluğuyla doğan bebeklerin sayısı başarıyla önemli ölçüde azaltılmıştır.

Bir gıda maddesi katkısının embriyonun ağırlaşan gelişim bozukluğuna karşı koyabilmesi, dolayısıyla yeni bir bulgu değildir. Söz konusu durumda folik asidin etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemesine rağmen, A^y farelerinde böylesine şaşırtıcı sonuçlara yol açan madde, insanlarda uzun zamandır yaygın olarak kullanılmaktadır.

Amerikalı araştırmacıların hayvanları besleme deneylerinden sonra yöneltilen, şiddetli tartışmalara yol açabilecek soru ise, gıda katkı maddelerinin neden olduğu epigenetik

değişikliklerin yavru farelere kalıtım yoluyla mı geçtiği sorusudur.

Hücre belleğini oluşturan epigenetik işaretlemeler, hücre bölünmesi yani mitoz bölünme yoluyla iki özdeş yavru hücreye aktarılır. Gerçi bunun için gerekli olan kopyalama süreçleri henüz bütün ayrıntılarıyla açıklığa kavuşturulmamış olsa da böyle bir aktarım varsayılabilir. Son derece özelleşmiş hücre tiplerine sahip, karmaşık, çok hücreli bir organizma meydana gelecekse, aktif ve susturulmuş genlerden, özellikle embriyonik gelişimin erken evrelerinde edinilen epigenetik olarak programlanmış modellerin hücrelerde muhafaza edilmesi gerekir, yani mitotik evrede kalıtımla aktarılmalıdır.

Öte yandan kalıtım denildiğinde genel olarak genetik bilginin gelecek nesillere aktarılması anlaşılır, az önce söylenenler, sadece sperm ve yumurta hücrelerinin üretiminde, cinsel üremenin hizmetinde çalışan indirgeme bölünmesi olarak da bilinen, mayoz bölünme için geçerli değildir. Tersine şimdiye kadar, yavruların üretiminde tüm epigenetik işaretlerin silindiği prensibi, daha doğrusu dogması geçerliydi. Bir canlının yaşamı boyunca başına gelen hiçbir şey, üreme hücrelerinde bir yol bulamaz. Yumurta ve sperm hücrelerinin birleşmesinden meydana gelen her yeni canlı için, şu eski monopol oyunundaki talimat geçerlidir: Başlangıca geri dönün. Bu yüzden Överkalix'ten, peloriadan ve canlı, sarı renkli agouti farelerinden elde edilen sonuçlar bu kadar zorlayıcıdır. Çünkü burada yüz yıldır geçerli olan katı kuralı kıran bir şey olmuştur.

Dolayısıyla tartışma yaratacak soru şuydu: Yiyeceklerin neden olduğu değişiklikler, fare yavrularının üreme hücreleri hattına (germ hattına), yumurta hücrelerine ve spermlerine

ulaşıyor mu? Yavrulara kalıtımla geçiyorlar mı? Edinilen epigenetik bilgi kalıtım yoluyla aktarılabilir mi?

2006 yılı Kasım ayında sorunun cevabı verildi, bu defa sıra Avustralyalıların oldu.⁴ Bu esnada Jennifer Cropley ve Emma Whitelaw'ın eski bir çalışanı olan David Martin liderliğindeki ekibin çalışmaları büyük bir hayal kırıklığı ile başlamıştı. Amerikalıların yavru fareleri çoğaltılamıyordu. Anne farelerin metil gereksinimleri bol bol karşılanmasına rağmen, yavruların renk yelpazesinde hiçbir değişiklik olmamıştı. İnatla böyle olmaya devam etseydi, elbette daha sonraki deneylerin tümüne gerek kalmazdı. Başarısızlığın nedeni, Avustralyalıların farklı bir fare türüyle çalışmalarında mı yatıyordu? Yoksa Arkansas'takiler işi baştan savma mı yapmışlardı? Bilimsel sonuçlar prensipte tekrarlanabilir olmalıdır, fakat mevcut deneyler nadiren başka çalışma gruplarınca tekrarlanır. Bununla çok fazla başarı kazanamazsınız ve sonuçta zaten kendi projenizle yeterince meşgulsünüzdür. Birisi sorunla karşılaştığında, çoğu kez ilk yayınlanan sonuçların yanlış olduğu ortaya çıkmıştır.⁵

İki araştırma grubunun deney tasarımındaki temel fark Amerikalıların hazırladığı yayımların yöntem bölümünde, daha doğrusu beslenme deneyleri için belli dişilerin seçimini gösteren bölümlerde bulunabilir. Orada deney hayvanlarının "a/a x A^{vy}/a çiftlerinden üretildiği" söylenir.⁶ O halde Amerika kökenli farelerin canlı sarı renk alellerinin, yani A^{vy} alelinin, kaynağı babayken, Avustralya kökenli deney hayvanları bu gen varyantını annelerinden almışlardı. Acaba besleme çabalarının boşa gitmesinin nedeni bu olabilir mi?

Avustralyalılar siyah a/a dişilerini, A^{vy} taşıyıcısı erkeklerle eşleştirerek ve hamilelik boyunca onları özel gıdayla besleyerek deneyi tekrarladılar. Gerçekten de işte o zaman yavrularda, Amerikalıların tanımladığı renk yelpazesindeki

kaymanın gri-kahverengi yavrular lehine olduğu görüldü. Bu beklenmedik ve şaşırtıcı bir sonuçtu, çünkü bu, yavru-
larda metil grupları fazlalığının transpozonun kapatılmasına
yol açıp açmadığına bakılmaksızın sonucun gen varyantının
kökenine bağlı olduğu anlamına geliyordu.

Artık David Martin ve çalışma arkadaşları nihayet en
heyecan verici soruyu cevaplamaya koyulabileceklerdi.
Yumurta hücrelerinin öncüleri olan ilk üreme hücreleri (ya
da germ hücreleri) embriyoda çok erken oluştukları için,
tıpkı vücut hücreleri (somatik hücreler) gibi gıda katkılarıyla
değiştirilen anneye özgü besin kaynağına maruz kalırlar.
Bunlardaki transpozonlar da kapatılsaydı, anneleri, yani
metil grubu vericilerle beslenen deney hayvanlarının dişi
yavruları, herhangi bir zamanda zenginleştirilmiş yemleri
kendileri yememiş olsalar da etkilerin torunlarda da görül-
mesi gerekirdi.⁷

Çok önemli deneysel yaklaşımda dişiler (F0 nesli) özel
yemi yalnızca hamileliklerinin sekizinci ila on beşinci günle-
rinde aldılar, çünkü bu zaman zarfında ilk üreme (germ) hü-
creleri farklılaşırlar. Araştırmacılar yalnızca standart yemle
beslenen yavru-
lardan (F1), daha sonra gri-kahverengi dişileri
seçerek, bunları nötr özelliklere sahip a/a erkeklerle çiftleştir-
diler. Torun neslinin (F2) renk çeşitliliği en sonunda, ebevey-
nleri, büyükanne ve büyükbabaları hiç zenginleştirilmiş yem
yememiş hayvanlarla karşılaştırıldı.

Sonuç açık seçik bir büyükanne etkisi olduğunu gösterdi.
Torunlar arasında, kontrol deneyindeki iki katından fazla
gri-kahverengi ve sağlıklı hayvan bulunuyordu. Hem anne
babaları hem de kendileri hiçbir zaman ilave metil grubu sağ-
layıcılarla beslenmediklerinden, torunlar, annelerinin daha
anneannelerinin rahminde minik birer fetüsken edindiği epi-
genetik bir donanımı kalıtımla devralmışlardı.

David Martin, bulduğu sonuçların yayımlanmasından sonra kesinlikle ihtiyatlı davrandı. "Fareler üzerinde yapılan böyle bir model çalışmanın sonuçları düşünülüp tartışılmadan hemen insanlara aktarılamaz" diyordu.⁸ Bunun yanı sıra insanları oyuna dâhil eden gazeteciler değil, bizzat araştırmacıların kendisiydi. Makalelerinin son cümlesi şöyleydi: "İnsanın iki nesli arasındaki yaklaşık 20 yılı kapsayan ortalama süre göz önüne alındığında, elimizdeki sonuçlar, şimdiki beslenme alışkanlıklarının, ebeveynlerin hangi besinleri aldıklarından bağımsız olarak, hemen onlarca yıl içerisinde doğacak torunları etkileyebileceği tahmininde bulunmamızı sağlar."⁹

Erkek soyunun özel öneminin olduğu, gıdaya bağlı nesiller arası bir etki, yok muydu?

İsveç'te yapılan Överkalix araştırmalarının yazarlarından Gunnar Kaati, dört yıl önce *Spiegel* dergisinde, "Şu anda tamamı obez çocuklardan oluşan bir nesil yetiştiğinde, bunun gelecek nesiller için ne anlam ifade edeceğini merak ediyorum" diyordu.¹⁰ Bunun arkasında, büyük olasılıkla David Martin ve çalışma arkadaşlarının da akıllarından geçen aynı düşünceler, aynı kaygılar yatıyordu.

Hücrenin epigenetik laboratuvarından geçerek uzun bir yolun ardından dönüp dolaşıp yeniden Överkalixli insanlara ve beslenmeye geliriz. Hem İsveçli bilim insanlarının Marcus Pembrey'in beraberindeki İngiliz meslektaşlarıyla iş birliği içerisinde gerçekleştirdiği üçüncü çalışma ve hem de David Martin'in ekibinin araştırmaları 2006 yılında ortaya konulmuştur. Belki bu aynı zamana denk gelişin nedeni, medya makinesinin işe el atması ve epigenetik kalıtım konusunun toplumda yer bulmasıydı. Bazı editörler çok hızlı

tepki gösterirken, diğerleri hâlâ bekliyordu. Daha sonra radyo programları yayınlandı, televizyon yayın kuruluşlarının bilim programları filmlerle katkı sağladı, ayrıca önemli gazetelerde konuyla ilgili makaleler yayımladı. “Tehlikeli Öğünler” (3SAT), “Şişman Dede, Hasta Torunlar” (ZDF), “Büyükannenin Mirası” (Der Tagespiegel), “Büyükbaba Neden Bebeklerimizi Hasta Ediyor” (The Sunday Times), “Epigenetik: Üst Kod” (GEO), “Epigenetik Biyolojiyi Nasıl Kökten Değiştiriyor” (DeutschlandFunk)... Liste uzayıp gidiyor. 19. yüzyılda yaşamış Överkalixli açlık çekmiş büyükbabalar her yerde David Martin’in obez laboratuvar faresi büyükanneleriyle karşılaşılıyordu. Tuhaf sarı kemirgenlerle insanların, birbirleriyle sanıldığından daha çok ilgisi var gibi görünüyordu. Her ne kadar yıllar önce fark edilmiş olsa da nihayet artık vakti gelmişti. Gazeteler, radyo ve televizyon, DNA sitozinine bağlı minik moleküller şeklinde depolanan epigenetik bilginin kalıtımın gerçekten var olduğunu duyurdu. Sonradan kazanılmış özelliklerin kalıtımı söz konusudur, Lamarkçı bir boyut vardır.¹¹ Hatta kalıtım en yakın akrabalarımız olan memeli hayvanlarda da vardır ve Överkalix’te yapılan çalışmalar, bunun insanlar için ne anlama gelebileceğini ortaya koymuştur.

Her iki çalışma da birbirini adeta mükemmel bir şekilde tamamlıyordu. Marcus Pembrey ve İsveçli araştırmacıların yalnızca tahminlere güvenmek zorunda kaldıkları yerlerde, fareler üzerinde yapılan çalışmalar, gözlemlenen olaylardan hangi moleküler mekanizmanın sorumlu olabileceğine dair ayrıntılı bir ipucu sağlıyordu, o da DNA metilasyonuydu.

Överkalix çalışmalarının yazarları da öncelikle keşfettikleri kalıtım modellerinin epigenetik nedenlerini düşündüklerinde, bunu uygun çalışmalarla kanıtlayamadılar. Analojik bir sonuçtu, ne daha fazlası ne de daha eksikliği, doğrudan

bir kanıt ileri sürülemezdi. Kuzey İsveç'teki söz konusu insanlar çoktan ölmüşlerdi. Ayrıca, faal ya da susturulmuş retrotranspozonların onlarda bir rol oynayıp oynamadığını bulmak artık mümkün de değildi. Genlerinde metilasyon örüntülerini aramak imkânsızdı, gerçi bu mümkün olsa bile nerede, DNA'nın hangi bölümlerinde aranmalıydılar? A^{vy} farelerinde, tam olarak tanımlanmış tek bir gen söz konusuydu, Överkalix'te yaşanan olaylardan yüzlerce genetik yapı sorumlu tutulabilirdi.

İki çalışma arasında önemli bir fark, beslenmenin epigenetik etkisinin ortaya çıkıp yayıldığı hassas evrelerle ilgiliydi. Överkalixli büyükbabalarda, yavaş büyüme dönemlerinin belirleyici olduğu anlaşılmıştı. Ancak dokuz ila on iki yaşları arasında özellikle iyi ya da kötü beslenmeye maruz kalmışlarsa, bunun erkek torunları üzerinde sonuçları olmuştu. Fare büyükanneler söz konusu olduğunda, torunları için belirleyici dönem hamileliğin ikinci haftasıydı, yani çok daha erkendi. Burada elmayla armut mu karşılaştırılıyordu?

Farelerin zenginleştirilmiş besin aldıkları zaman aralığı dikkatlice seçilmişti. Bir yandan bu zaman zarfında, döllenmeden sonra torun neslinin doğacak olduğu primordiyal üreme hücreleri (primordiyal germ hücreleri - PGH) meydana gelirken, diğer yandan embriyonu oluşturan hücrelerin daha ileri gelişimini önceden belirleyen epigenetik programlaması çok erkenden başlar ve bu zamana kadar da çoktan bitmiştir. Martin'in ekibi bu nedenle başlangıçta, zamanla sınırlanmış beslemenin "büyük olasılıkla F1 farelerinin fenotipine etkisi olmadığı" tespitinden hareket ediyordu.¹² Tasarlanan deney torunları hedefliyordu, kızlar ve oğullar için zenginleştirilmiş besin için gerçekten çok geç kalınmış olmalıydı.

Ancak araştırmacıları hayrete düşürürcesine, annelerinin özel beslenmelerinden hayvanların gayet güzel faydalandık-

ları ortaya çıkmıştı. Özel yem çok genç embriyonal hücrelere sadece epigenetik metilasyon damgalarının vurulduğu aşamada değil, bilakis daha sonra, belki de tüm yaşam boyunca etkili olmuştu. Överkalix araştırmaları için bunun anlamı şuydu: Beslenme şeklindeki çevresel etkiler burada çok daha sonra etki etmiş olsa da benzer mekanizmalar sürece dâhil olmuş olabilirdi.

Avustralyalı araştırmacıların çalışmalarına medyanın gösterdiği büyük ilgiye rağmen, aynı zamanda çalışmaları, basında yer alan çok sayıda haberin hiçbirinde bahsedilmeyen temel bir eleştiriye de uğramıştı. Eleştiri Houston Texas'ta bulunan ABD Tarım Bakanlığı, Çocuk Beslenmesini Araştırma Merkezi'nden geldi ve beslenmenin memeli hayvanların gelişimine etkileri konusunda yetkin bir uzman olan Robert A. Waterland tarafından kaleme alınmıştı.

Waterland, yıllardır bizzat canlı sarı renkteki agouti fareleriyle çalışıyordu. Daha 2003 yılındayken, Duke Üniversitesi'nden kanser araştırmacısı Randy Jirtle'in laboratuvarında A^{vy} farelerinin agouti genindeki transpozonun yerini tam olarak saptamıştı, ayrıca metil grubu vericisiyle (metil donörü de denir) zenginleştirilmiş bir diyetin iyileştirici etkisine rastlamıştı.¹³ Üç yıl sonra meslektaşlarıyla birlikte, bu özel yemin Axin^{Fu}lu anne farelerin bariz biçimde daha sağlıklı, düz kuyruklu yavrulara sahip olmasına da yardımcı olduğunu keşfetti.¹⁴ A^{vy}'li yavruların şaşılacak derecede sağlığına kavuşması artık istisnai bir durum değildi. Waterland, Randy Jirtle ve diğerleriyle birlikte, soya fasulyesinde bulunan ve hormon benzeri etkiye sahip bir bileşen olan genisteinin etkilerini araştırdı. Daha önce fare yemiyle karıştırılmış olan metil karışımıyla aynı etkiyi elde etti. Genistein, organiz-

mada birtakım biyolojik etkiler göstermekle kalmadı, ayrıca Asya'daki düşük kanser oranıyla da ilişkilendirildi. A^{vy} fare yavrularına, zenginleştirilmiş özel diyet gibi, hem doğal bir gri-kahverengi kürk bahşetti hem de onları yaşamları boyunca obezlikten korudu.¹⁵ ABD'de una önlem olarak folik asit karıştırıldığı için, Robert Waterland, eğer çocuklar ek olarak bir soya diyetiyle besleniyorlarsa çok daha dikkatli olunması gerektiğini düşünüyordu. Çünkü metil gruplarının genomda başka nerede yoğunlaştığını ve orada neye yol açtıklarını kim bilebilir ki? Agouti genindeki transpozon söz konusu olduğunda, fazlalığın faydalı bir etkisi vardır, ancak insan DNA'sında da metillenmeden bırakılması daha iyi olacak birçok dizi vardır.

O halde Waterland'ın sözleri bir dereceye kadar etkiliydi. Martin'in ekibinin yorumuna katılmadığı, 2007 yılında yayımladığı bir çalışmanın başlığından açıkça anlaşılıyordu. Zenginleştirilmiş kemirgen yemleriyle yaptığı deneyleri demek ki onu tamamen farklı bir sonuca götürmüştü. Çalışmasının başlığından da anlaşılacağı üzere "Canlı sarı agoutinin besin kaynaklı metilasyonu, dişiler tarafından nesiller boyu kalıtımla aktarılmaz".¹⁶ Waterland neyi farklı yapmıştı? Tamamlayıcı gıdanın üç fare nesli üzerindeki etkilerini takip etti ve David Martin'in çalışmasından farklı olarak, onun araştırmasında her nesil özel yemin yeniden keyfini sürdü. Beslenme yoluyla değiştirilen transpozonun metilasyon durumu gerçekten kalıtsal olsaydı, Waterland'ın çıkarımına göre, etkilerin birikmesi gerekirdi, böylece sağlıklı hayvanların oranı da nesilden nesile artardı. Oysa sabit kalmıştı.

Avustralyalıların tarif ettiği şey hiç kuşkusuz kuşaklararası bir etkidir, ancak sonradan edinilen epigenetik bilginin kalıtımına dair bir kanıt yoktur. Torunların nesli, henüz anne-

lerinin ilk üreme hücreleri (germ hücreleri) şeklinde var olduğundan ve değiştirilmiş besine bizzat onlar da maruz kaldıklarından, bunun zaten kalıtımla aktarılması gerekmiyordu.

David Martin'in etrafındaki yazar ekibi, Waterland'in araştırmasının yayımlandığı *FASEB Journal*'ın yayımcısına bir mektupla cevap verdi, bunun üzerine Waterland kendisini tekrar karşılık vermek zorunda hissetti. Her iki taraf da zaten önceden yayımlanmış yorumlarında ısrar ediyordu. Kibar sözlerle ve bilimsel savlarla, karşılıklı olarak birbirlerini yetersizlikle suçlamaktan başka bir şey yapmadılar. Bazıları, Waterland ve ekibindekiler, sarı farelerde transpozonu dizginleyen metil grupları olmadığından, kalıtımla aktaracak ya çok az şeyi olan ya da hiçbir şeyi olmayan dişilerle çalışacaklardı. Diğerlerinde ise, yani David Martin ve çalışma arkadaşlarında, fareler zaten nasıl olsa sahip oldukları bir şeyi kalıtım yoluyla devralacaklardı.¹⁷ Şimdiye kadar bir uzlaşmaya varılması mümkün görünmüyordu.

Neden ayrıntılarıyla anlatılan bu Avustralyalı-Amerikalı fare kavgasını izlemeniz gerektiğini merak edebilirsiniz. Cevap ise basit: Sorun hem teorik hem de pratik açıdan olağanüstü büyük, gerçekten şimdiye kadar memeli hayvanlarda olası bir epigenetik kalıtımla ilgili sadece birkaç vaka bildirilmişti, ayrıca A^vli fareler, açık ara en iyi incelenen örnekti. Memeli hayvanlarda (ve bununla birlikte belki *Homo sapiens*'te de) kazanılmış özelliklerin epigenetik kalıtımı var mıdır yok mudur? Bu can alıcı sorunun cevabı şu an için insan üzerinde yapılan araştırmalarla değil, her şeyden önce sarı, obez, kendi soyu içinde üretilmiş fareler yardımıyla belirlenecektir. O halde fare araştırmacılarının laboratuvarlarına, konunun en önemli noktasına geri dönelim.

Waterland'ın eleştirisi ağır basmıştı. Emma Whitelaw'un liderliğindeki Avustralyalı, Japon ve Fransız bilim insanlarından oluşan bir ekibin araştırması ona savlarını destekleyen önemli bir kanıt yardımı sağlamıştı.¹⁸ Araştırma 2006 yılı ilkbaharında, Avustralyalı meslektaşlarının yaptığı çalışmadan yaklaşık altı ay önce yayımlandı, fakat bundan ne bahsedildi ne de kaynakçada yer aldı. Ancak sonuçlar, A^y farelerinde epigenetik kalıtım hikâyesine şaşırtıcı bir yön vermeye yaramıştı.

Gelişim esnasında, DNA metilasyon örüntüsü genom çapında iki kez yeniden programlanır: Bir kez yumurta ve sperm hücrelerinin oluşumu sırasında ve erken embriyo endometriyuma yerleşmeden (uterus zarına implante olmadan) önce –yani ilk olarak ebeveyn organizmada– ardından da döllenmeden sonra yavru embriyoda yeniden programlama gerçekleşir (bkz. 5. Bölüm).¹⁹ Öyle ki eski metilasyon kalıntılarının muhafaza edilebilmesi için ara ara kaçış yerleri olan boşluklar varmış gibi görünür.²⁰ Transpozonlar, hani şu A^y farelerinin agouti geninde sorun çıkardıkları gibi, bu konuda da özellikle inatçı olduklarını kanıtlamışlardı. Belki de sık sık bir demetilasyondan kurtuluyorlardı, çünkü aksi takdirde aktif hale gelebilir ve hücre için bir tehdit oluşturabilirlerdi.²¹

Sonuç epigenetik durumların gelecek nesillere kalıtımla aktarılmasıdır. Emma Whitelaw ve meslektaşları, “Bizim varsayımımız, kuşaklar arası epigenetik kalıtımın, epigenetik işaret ve kalıntıların silinmesinde²² meydana gelen bir hatanın sonucu olduğudur” diye yazmışlardır, dolayısıyla geniş kapsamlı teorik sonuçları olan şimdiye kadar gözden kaçmış evrimsel bir mekanizma değil, düpedüz bir kazadır. Bu nedenle araştırmalarının amacı, ebeveynlerde bulunan

metilasyon örüntülerini yeniden programlama aşamalarında, mümkün olduğunca tam ve doğru şekilde takip etmekte.

Transpozonun can alıcı noktasında tam 11 metilasyon noktası (CG dizileri) vardır. Araştırmacılar bunun üzerine yumurta ve sperm hücrelerinde, döllenmiş yumurta hücresinde, zigotta, iki hücreli aşamada ve blastosistte (içinde gerçek embriyonun bulunduğu, yuvarlak hücresel yapı) bunların başlarına gelenleri takip ettiler, ayrıca sarı ve gri-kahverengi farelerin ilgili aşamalarını karşılaştırdılar.

A^{vy} aleli artık ister erkeklerden ister dişilerden katılmış olsun, yumurta ve sperm hücrelerinde yetişkin hayvanların modelinin değişmeden kaldığı anlaşılmıştı, yani sağlıklı farelerde daha yüksek derece bir metilasyon, sarı renklilerde daha düşük derecede metilasyon olmuştu. Üreme (germ) hücrelerinin üretimi esnasında en azından bu önemli gen lokusu yeniden programlamanın dışında kalmıştı.

A^{vy} aleline dişiler katkıda bulunmuşsa, metilasyonlar hem döllenmiş yumurta hücresinde hem de iki hücreli evrede değişmeden kalmıştı. Ancak kısa süre sonra blastosiste giden dölyatağı borusunda, sonraki hücre bölünmelerinden herhangi biri esnasında meydana gelmişti. Çünkü döllenmeden yaklaşık dört gün sonra ve rahime yerleşmeden hemen önce bir tane bile metil grubuna rastlanmamıştır. Tabula rasa. Öte yandan çok sayıda deneyle doğrulandığı üzere, gri-kahverengi fareler yüzde 20 gri-kahverengi yavrular dünyaya getirdiler, araştırmacıların başlangıçtaki varsayımlarına göre bu, metil gruplarının uzaklaştırılması esnasında oluşan hatalardan kaynaklanan bir şey olmalıydı. Artık boşuna aranan hatalardı. On bir moleküler eklentinin on biri de uzaklaştırılmıştı.

Bu sonuçlar doğrulanırsa, bunlardan tek bir sonuç çıkarılabilir. O da metil gruplarının bir nesilden diğerine aktarılan epigenetik işaretler olmadığıdır. Yıllarca yanlış ata oynan-

mişti, hem ebeveynlerde hem de yavrularda aynı metilasyon örüntülerinin bulunması gözleri kamaştırmış, başka bir şey görülmez olmuştu. Oysa bunlar ikincil bir oluşum olmalıydılar, açıkçası kalıtımla aktarılmamışlardı.

A^{vy} farelerinin epigenetik kalıtım gösterdiğine ve metil grubu sağlayıcılarla zenginleştirilmiş besinlerin genin epigenetik durumunu değiştirdiğine şüphe yoktur. Ancak memelilerde epigenetik bir kalıtımın en kapsamlı şekilde araştırılan örneği, birden maddi temelden yoksun kalır; bir devrimin, bilimsel genetik ana akımın tozlu görüşlerini çoktan silip süpürdüğünü gören coşkulu kişilerin hafif keyfi kaçır.

Memelilerde kazanılmış özelliklerin kalıtımının olup olmadığı, en azından bu durumda tartışmalıdır. Bir anlamda, bugün karşımıza çıkan epigenetik modelin her değişikliği elbette herhangi bir zamanda edinilmiştir. Günün birinde, metillenmiş transpozonu olan ilk soy içi üremiş farenin, ilk pelorianın ortaya çıkmış olması gerekir. (Bu kendiliğinden mi yoksa dış müdahaleyle mi olmuştur?) Sonuçta, bu değişikliğin kürk renklerinde olduğu gibi çok eskiye dayanıp dayanmaması, ebeveynlerinden kalıtımla geçip geçmemesi ya da A^{vy} farelerinin ilk atasında olduğu gibi, kendi yaşam süresi içerisinde edinilmiş olup olmaması fark eder mi?

Bu genetik olmayan kalıtımın maddi temel arayışına her hâlükârda en baştan başlanır ve araştırmacı dedektiflerin gözlerinde yeni bir şüpheli vardır. Metil grupları ayrıca başka epigenetik bağlamlarda, kromatinde ve histon kuyruklarının çeşitli modifikasyonlarında önemli rol oynarlar.²³ Bu modifikasyonlar çeşitli yeniden programlamalardan sağ çıkarsa, ebeveynlerde bulunan metilasyon modellerinin embriyoda yeniden oluşturulmasını sağlayabilirler. Yine de, DNA metilasyonunun bu yapıda ikincil önemde olduğu dikkatten kaçmamalıdır.

Dünyaya Açılan Pencere

Bu genom sonrası genç bilimin birçok büyüleyici yönü arasında, epigenetik kalıtım temel öneminden dolayı hiç şüphesiz en büyük dikkati çekmektedir. Çevresel etkiler hücrelerde kalıtsal epigenetik değişikliklere yol açtığına, bu sadece büyüleyici ve ayrıntılı yeni bir sonuç değil aynı zamanda geçerli biyolojik düşünce sisteminin karşısına dikilen bir zorluktur. Son bölümde bu konu tekrar ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Peki gerçekten hangi çevresel etkiler söz konusudur? Hücre çekirdeklerinde ne zaman ve hangi şekilde epigenetik bir yankı bulurlar? Özellikle de, organizmaların bu reaksiyonunun anlamı nedir?

Her şeyden önce dikkatli olunması tavsiye edilir, çünkü elbette her epigenetik değişiklik çevreyle ilişkilendirilemez. Bir genomun epigenetik işaretlerinin tamamı demek olan epigenom, büyük ölçüde embriyonun erken evresinde meydana gelir, dahası hücre farklılaşmasının kontrol altında tutularak yönetilmesine ve aynen korunmasına yarar. Böyle bir epigenetik düzenleme yazılımı olmadan bunun mümkün olmadığını, son derece özelleşmiş iki hücre türü olan üreme hücrelerinin bile kısa yaşam döngüleri için ebeveynleri tarafından tamamen kendilerine özgü bir epigenetik programla

donatıldıkları gerçeği gözler önüne sermektedir. Büyük olasılıkla bunun amacı, yumurta hücrelerinin ve spermilerin son derece önemli görevlerini en iyi şekilde yerine getirmelerine yardımcı olmaktır, ayrıca bu görev zigot oluşuktan sonra tamamlanacağı için, program birkaç hücre bölünmesinden sonra silinir ve yerini bir başkası, embriyoya özgü yeni bir program alır.

Öte yandan bir başka program daha vardır: Soy içi üretilmiş farelerde transpozonların farklı metilasyonu büyük ölçüde tesadüfen yazdırılmış gibidir. Hatta pelorianın oluşumu ne içeriden kaynaklanan zorunlulukların bir sonucudur ne de nevrus otunun çevresel değişikliklere verdiği bir tepkidir. Bitkinin pelorik bir çiçek açmasına sebep olan uyaran bilinmemektedir, bu yüzden Linné'nin canavarı aksi ispatlanuncaya kadar birdenbire ve kendiliğinden gerçekleşen epimutasyon olarak kabul edilir. Epigenetik işaretlerin tersine çevrilebilirliğinin ve istikrarsızlığının bir bedeli vardır: Bazıları istenmeden, düpedüz rastgele oluşur ve kaybolur.

Çevresel etkilerin, şimdiye kadar ele alınan örneklerden yalnızca üçünde payı vardır. Metil grubu sağlayan katkılarla zenginleştirilmiş özel yiyeceklerin farelerde DNA metilasyon modellerinin değişimine neden olduğu kanıtlanmıştır. Hatırlayacağınız gibi, Överkalixli insanlarda, ataların beslenmesiyle yavruların yaşam beklentisi arasında nesiller arası bir bağlantı keşfedilmişti. Ayrıca İngiltere'de yapılan ALSPAC araştırmalarında çocuk yaşlarda sigara içmeye başlayanların daha sonra çoğunlukla aşırı kilolu erkek çocukları olduğu tespit edilmişti. Epigenetik mekanizmaların bunda payının olabileceği tahmini, bitki ve hayvanlar âlemindeki benzer durumlara dayanmaktadır.

Benzer Ama Gene de Farklı İkizler

Doğal olarak ortaya çıkan organizmalarda, belirli çevresel etkilerin özel epigenetik reaksiyonlara yol açtığına kanıt ancak istisnai durumlarda gösterilebilir, çok fazla olası etki faktörü vardır. Bununla birlikte epigenetik işaretlerin ömür boyu değiştiği gerçeği de pek çok kez kanıtlanmıştır. İkizler üstünde yapılan araştırmalar bu değişikliklerin kapsamı hakkında şaşırtıcı bilgiler sağlamaktadır. Tek yumurta ikizleri doğal klondur, yani birbirinin kopyasıdır ve genetik olarak özdeşler. İnsanı hayrete düşüren benzerlikleri her zaman büyüleyici gelmiştir, şaşkınlık yaratıp eğlence kaynağı olmuştur, aynı zamanda kısmen olağandışı sonuçlarla bilimin de ilgi odağı olmuşlardır. Tanınmış İngiliz psikolog Cyril Burt, savunduğu zekâ kalıtım teorisinde kanıt olarak gereksinim duyduğu ikizlerden bazılarını nasıl ihtiyaç duyuyorsa öyle hayal ettiği için bilim tarihinin en dikkat çekici skandallarından birini yaratmıştır.

Yakın bir zamanda, Lübnanlı tek yumurta ikizi erkek kardeşlerin bazlarına kadar birebir özdeş DNA'sı aşılamaz yasal sorunlara yol açmıştı. Hassan ve Abbas O., 25 Ocak 2009'da Berlin'in meşhur alışveriş merkezi KaDeWe'nin mücevher bölümünü soyarlar, yakalanırlar ve çok kuvvetli şüpheye rağmen serbest bırakılmak zorunda kalırlar. Suç mahallinde şüpheye yer bırakmayacak şekilde ikizlerin DNA izleri bulunmasına karşın, suçlunun kim olduğu tespit edilemez; Hasan mı, Abbas mı yoksa ikisi birden mi suçludur belirlenemez.

Fakat öte yandan, tek yumurta ikizleri DNA dizileri aynı olmasına rağmen, birçok özellikleri bakımından, örneğin vücut ölçüleri ya da şizofreni, multiple skleroz, meme kanseri veya romatizma gibi hastalıklara yakalanma riskleri açısından farklılıklar gösterebilirler.¹ Bir vakada, yaşlı ikiz erkek

kardeşler Alzheimer hastalığından muzdariptirler; kardeşlerden birinde hastalık daha 60 yaşında kendisini gösterirken, diğeri neredeyse bir yirmi seneyi daha, akli başında geçirmiştir.² Neden? İkizler üzerinde araştırma yapan Kanadalı araştırmacı Arturas Petronis bunu, "Tek yumurta ikizlerinden yalnızca biri hastalandığında, geleneksel açıklama genel olarak ikizlerin eşit ölçüde maruz kalmadığı çevresel etkilere dayanır, bu çevresel etkiler hastalığın büyük olasılıkla genetik yatkınlığı olan ikizlerden birinde ortaya çıkmasına neden olan etkilendir,"³ diye açıklamaktadır.

Klasik araştırmalarda tek yumurta ikizleri, sonuçta iki farklı yumurta hücresinin iki farklı sperm tarafından olabildiğince hızlı döllenmesi sonucu oluşan, genetik açıdan normal kardeşten başka bir şey olmayan çift yumurta ikizleriyle karşılaştırılmışlardır. İkiz tanımının ardında esasen çok farklı olaylar gizlidir, her iki ikiz türünün de ortak noktası, hayatlarının son derece önemli ilk aylarını aynı anda aynı annenin karnında geçirmeleridir. Tek yumurta ikizleri belli özellikler bakımından çift yumurta ikizlerinden daha fazla benzerlik taşıyorsa, bunun genetik bir bileşenden kaynaklandığı düşünülür. Böylece pratikte insanların önemli hastalıklarının hepsi için belirli bir genetik bileşen saptanmıştır.⁴

Gerçekten tek yumurta ikizlerinde çoğunlukla ikizlerin ikisi birden hastalanır, ancak bu tek yumurta ikizlerinin her zaman aynı davrandıkları anlamına gelmez. Şizofrenide yüzde 80 gibi çok yüksek bir genetik oran tespit edilmiştir, fakat bu ağır hastalıktan etkilenen tüm ikizlerin yarısında hastalık kardeşlerin her ikisinde de ortaya çıkmaktadır. Alzheimer, alkolizm ve otizmde oran biraz daha yüksektir.⁵ Peki ya diğer yarısı? Bir araba kazası, ağır bir zatürre, hepatit, işyerinde psikolojik şiddete maruz kalmak, farkı yaratan nedir? İkizlerden biri sigara içiyor, şarabı ve devasa biftekleri

seviyor, mutlu evliliği olan bir büyük şehir insanı, diğeryiye içki içmeyen, vejetaryen, çocuksuz ve dul biri olarak kırsalda yaşıyor. Belirleyici olan nedir? Özellikle sadece paylaşılmayan yani ortak yaşanmayan çevresel deneyimler mi bu insanların kaderini belirlemektedir?

“Ayrı Ayrı Büyütölmüş İkizler Üzerine Yapılan Minnesota Çalışması” adlı bir araştırmanın ağırlık noktası buna ters düşmektedir. Çok küçük yaşlarda, henüz bebekken birbirinden ayrılan ve o zamandan beri ayrı büyütölmüş 100’den fazla tek ve çift yumurta ikizinden toplanan veriler tersini söyler.⁶ Bu koşullar altında çevresel etkiler de önem kazanmıştır, bu ikizlerin neredeyse yaşamlarının tamamı apayrı geçirilmiş, paylaşılmamış bir deneyimdir. Ötc yandan birlikte büyüyen ikizlerle yapılan karşılaştırma ise farklı bir hikâye anlatır. Şaşırtıcı bir şekilde iki grup arasındaki farklar en az seviyededir, Arturas Petronis ve çalışma arkadaşlarına göre bu, “paradoksal sonuçlara” yol açan bir şeydir. İkizlerin aynı anda aynı hastalıktan muzdarip olmamaları “çevrenin önemli olduğunu gösterir”. Buna rağmen birbirinden ayrı büyütilen ikizlerde farklı çevrelerin ya çok az etkileri vardır ya da hiç yoktur. İsveç’teki ikiz kayıtlarından elde edilen verilere dayanan, migren ve mide ülserine yatkınlık konusunda yapılan araştırmalarda da benzer şekilde çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır.⁷

Şimdiye kadar açıklanamayan farklılıklardan sadece çevre sorumlu olsaydı, aynı ortamda büyüyen ve aynı deneyimleri edinen tek yumurta ikizlerinin çok büyük benzerliklere sahip olmaları gerekirdi. İnsanlar arasında böyle “çevre ikizleri” aranması boşunadır, soy içi üretilen neredeyse kalıtsal olarak özdeş, sıkı kontrollü koşullar altında yetiştirilen laboratuvar hayvanlarında en azından bu duruma yaklaşılabılır. Gene de son derece standart hale getirilmiş barınma koşullarına

rağmen, deney hayvanları vücut ağırlığı, böbrek büyüklüğü ve başka özellikler bakımından farklılık gösterir, genişçe bir varyasyon yelpazesi hayatta kalır. 1990 yılında Hannover Tıp Fakültesi'nde 20 yılı kapsayan deney hayvanları araştırmalarından elde edilen verileri değerlendiren Klaus Gärtner'e göre bu değişkenliğin yalnızca yüzde 20'si ile 30'u çevresel faktörlerle açıklanabilir. Geriye kalan yüzde 70 ile 80'lik kısım için, bilinmeyen maddi temeli olan, anlaşılmaz, adeta bilmece misali bir "üçüncü bileşen" sorumlu tutulmuştur.⁸

Genlerin gücü ve çevrenin etkisi hakkındaki tartışmalı eski soruyu cevaplamak için, ikizler ideal bir araştırma konusu olmuştur, dahası bilim insanları yıllardan beridir, doğanın bu anormalliğinden yararlanmaya çalışıyorlar, her ne kadar neticede tatmin edici olmaktan uzak sonuçlar elde etseler de. Ancak son zamanlarda ikiz araştırmaları beklenmedik ani ve hızlı bir artış göstermiştir. Genetiğin ileri götüremediği yerde epigenetik imdada koşar. O halde, epigenetik genlerden ve çevreden sonra aranan "üçüncü bileşen" midir?

Klaus Gärtner'in bulduğu sonuçlar bu yönü işaret ediyordu.⁹ Gärtner'in kalıtsal olarak özdeş, soy içi üretilmiş hayvanlarında tek yumurta ikizlerinin varyasyon aralığı açıkça çift yumurta ikizlerinininkinden daha dardı. Epigenetik farklılıklar bu sonucu açıklayabilirdi. Tek yumurta ikizleri ancak döllenmeden sonra ilk başlangıç embriyosunun ikiye bölünmesiyle oluşurlar. Buna göre sadece DNA'ları değil aynı zamanda epigenetik "başlangıç noktaları" da aynı olmalıdır. Buna karşın çift yumurta ikizleri, farklı yumurta hücreleriyle farklı spermelerin birleşmesinden oluşur. Epigenetik işaretleme örüntüleri baştan beri farklıdır ve sonuçta kardeşler arasında çok daha belirgin farklılıklara neden olur. Tek bir genin

epigenetik olarak farklı programlanmasının ağır bir hastalığın olmasına ya da olmamasına karar verebileceğini, Emma Whitelaw ile birlikte Avustralyalı ve Hollandalı bilim insanlarından oluşan bir araştırma ekibinin incelediği bir bebek örneği göstermiştir.¹⁰ Bebek ciddi bir omurga sakatlığıyla, çok nadir görülen, *caudal duplication syndrome* (kaudal duplikasyon sendromu) olarak tanımlanan ve aşırı durumlarda vücudun alt yarısının tamamının iki katına çıkmasına sebep olabilen bir kusurla dünyaya gelmiştir. Minik kızın omurgasının dördüncü bel omurunun altındaki kısmı ile bazı organları bu hastalıktan etkilenmişti. Bundan başka bel bölgesinde bir tümörü vardı ve sırtı açıktı. Axin gen mutasyonu taşıyan ve çatakkuyruklu farelerin alt omurgasının benzer şekilde ikiye katlandığı bilinmektedir. Bu gen insanlarda da vardır. Kaudal duplikasyon sendromu için bu genin önemi her ne kadar belirsiz olsa da, Emma Whitelaw ve meslektaşlarına göre bu konuda “en güçlü aday olmaya devam ediyor”. Bu gen üzerinde yapılan bir dizin analizi minik kızda ve aile fertlerinde küçük bir kusur dışında, hiçbir anormallik göstermemiştir. Minik kızın vücudundaki kusurlu oluşum axin genindeki herhangi bir mutasyonun sonucu değildir.

Burada şaşırtıcı olan şey, küçük kızın tek yumurta ikizi kız kardeşinin tamamen sağlıklı oluşudur. O halde kardeşi normal bir axin genine sahip demektir. Erken epigenetik farklılıkların bir ikizin gelişim bozukluğuna yol açması düşünülebilir miydi?

Araştırmacılar genin, eksonların ve intronların farklı bölümlerini kontrol ettiler. Promotörde aradıklarını buldular. Promotör bölgesi, ortalamanın çok üzerinde sitozin-guanin dizileri içeriğine sahip baz dizilerinden biri olan, 15 metilasyon noktası bulunan bir CpG adacığı içerir. Etkisiz hale getirilmiş X kromozomu dışında, CpG adacıkları normalde

metillenmezler (bkz. 5. Bölüm). Fakat durum böyleydi, ikizlerin ve özellikle de kusurlu gelişmiş minik kızın, tüm aile fertleri arasında en yüksek metilasyona sahip olduğu görülmüştü.

Emma Whitelaw,¹¹ “Çalışma genetik olarak özdeş bireylerin epigenetik durumundaki farklılıkların fenotipik farklılıklarla ilişkilendirilebileceğini ve epigenetik oluşumların hepsinin birden tüm insan nüfusunda önemli bir varyasyon kaynağı olabileceğini” yazmıştır.

Bu münferit bir olay mıdır? Yoksa bu sonuçlar genelleştirilebilir mi? Genetik olarak özdeş ikizler arasında anlaşılamayan, bilmece misali farkları açıklayabilecek epigenetik farklılıklar var mıdır?

2005 yılı, ikiz araştırmalarında tarihe geçecek bir yıldır. Madrid’deki Ulusal Kanser Araştırma Merkezi’nden (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas) kanser araştırmacısı Manel Esteller liderliğindeki uluslararası bir araştırma ekibi, şimdiye kadar moleküler biyoloji araştırmalarına konu olmuş en büyük grup olan 80 tek yumurta ikizi üzerinde yapılan bir araştırmanın çok dikkat çekici ve heyecan uyandıran sonuçlarını sundu.¹² En modern yöntemlerden yarım düzinesi kullanıldı. Sadece DNA metilasyonu analiz edilmekle kalınmadı. Aynı zamanda, kromatin seviyesi de, H₃ ve H₄ histonlarının kuyruklarında iki değişim şeklinde dikkate alındı. Sonuçlar “üçüncü bileşen” boyutunu ve dinamiğini gözler önüne seriyordu. Araştırmacılar, ikizlerin yüzde 35’inde (40 çiftten 14’ünde), her üç parametrede de kısmen “dikkate değer” epigenetik farklılıklar buldular. Bazen ikiz kardeşten birinin metilasyon derecesi diğ erininkini 2,5 kat aşırıyordu.

Belki de şaşırtıcı olan, neredeyse üçte ikisinde hiçbir farklılık görülmemesiydi. Deneklerin yaşı buna bir açıklama getirecektir. En genç ikizler üç, en yaşlı ikizlerse 74 yaşındaydı. Yaş ortalaması sadece 31 olan genç ikizler bariz biçimde fazla temsil ediliyordu. Ancak araştırmacıların karşılaştığı farklılıklar yaşla birlikte artış gösteriyordu. Araştırmaya seçilen örneklemeler daha yaşlı ikizleri içermiş olsaydı, epigenetik farklılıkları olan çiftlerin yüzdesi belirgin bir şekilde daha yüksek olurdu.

Üç yaşındaki ikiz kardeşler epigenetik olarak birbirlerinden neredeyse hiç ayırt edilemezken, elli yaşındaki ikizler hem mutlak sayılarda hem de genomdaki epigenetik işaretlerin dağılımında önemli farklılıklar gösteriyorlardı. Araştırmacılar, “Kendilerine yöneltilen anket sorularına verdikleri cevaplardan, yaşamlarında çok az birlikte vakit geçirdikleri ve/veya farklı tıbbi ve sağlık geçmişleri olduğu anlaşılan ikiz kardeşlerin, aynı zamanda en büyük farklılıkları da DNA metilasyon seviyesi ile histon 3 ve 4’ün asetilasyon seviyesinde gösterdiklerini keşfettik” diye yazarlar.¹³

Bir başka deyişle, yaşam arkasında epigenetik izler bırakır, hem de çok bireysel ve –neyse ki araştırmacıların artık sahip oldukları gerekli teknikler sayesinde– kolayca tespit edilebilen izler. Daha yaşlı olan ikizler genetik olarak özdeş olmalarına rağmen epigenetik olarak farklıdırlar, dahası farklılıklar arttıkça, ikiz kardeşlerin yaşamları da o kadar birbirinden ayrılıp farklılaşır.

Ama sadece bu da değil. Araştırmacılar epigenetik işaretlerin normalden sapan modellerinin de değişik transkripsiyon örneklerine yol açtığını gösterebilmişlerdir. Yaşlı ikizlerdeki birçok genin faaliyeti için ayar noktaları gittikçe farklı konumlar alırlar, genler kapatılır veya üretimleri durdurulur. Özdeş DNA dizilerine sahip olmalarına rağmen, tek yumurta

ikizlerinin transkriptomları yaşla birlikte giderek daha fazla farklılaşır. Çalışma herhangi bir kanıt sunamasa bile, epigenetik farklılıklarda makasın gitgide açılmasını, bireysel hastalık riskindeki şimdiye kadar açıklanamayan farklılıklarla ilişkilendirmesi akla yakın duruyor.

Gerçi araştırma genomun epigenetik yapısının yaşam boyu değişip değişmediğine dair herhangi bir bilgi vermemektedir. Farklı ikiz çiftler karşılaştırılıyordu. Üç yaşındaki ikizlerin bu kadar benzer olması bir tesadüf olabilirdi ve elli yaşındakiler arasındaki farklılıklar ise belki daha en başından beri var olan şeylerdi. Bunları bilmediğimiz gibi ortaya çıkarma olanağımız da bulunmuyor. Çift omurgalı küçük kız ve sağlıklı kız kardeşi örneği, çok genç ikiz kardeşlerin bile farklı epigenetik işaretler taşıyabileceğini gösteriyor. Her ikisi de örneklem alındığı sırada henüz yedi aylıktı.

2006 yılında, yani bir yıl sonra yayımlanan, insana ait 6, 20 ve 22 numaralı kromozomlar üzerinde yapılan bir çalışma, bu şüpheli yaklaşımı destekler gibiydi. Araştırmacılar, "Elimizdeki veriler, DNA metilasyonunun düşünülenenden daha kararlı bir yapıda olduğunu gösteriyor" demektedir. Farklı yaş gruplarında metilasyon derecesinde herhangi bir farklılık bulamamışlardı.¹⁴

Uzmanlar, DNA metilasyonunun kararlılığına yönelik soruyu İzlanda-Amerikan ortak çalışması cevaplayana kadar iki yıl daha sabretmek zorunda kaldılar.¹⁵ İlk olarak sadece farklı yaş gruplarının ortalama değerleri değil, aynı zamanda 11 ila 16 yıl arayla, DNA örneklerini veren aynı kişilerin metilasyon kalıpları da karşılaştırıldı. İncelemeler için hazır bulunan 111 İzlandalı ile 126 Amerikalının neredeyse tamamında, bu süre zarfında DNA'nın metilasyon durumu, deneklerin yüzde sekizi ile yüzde onunda, beşte bir oranından fazla değişmişti. İzlandalı 75 yaş civarındaki deneklerin ortalama-

sına rağmen, alınan ilk numunelerde çok yüksek çıkmıştı. Bu sonuca göre epigenetik değişiklikler aynen ileri yaşlarda da olasıdır, ayrıca her iki yönde de gerçekleşir. Metilasyon durumları yıllar içerisinde artış gösteren kişiler, metilasyon düzeyi neredeyse aynı ölçüde azalan hemen hemen aynı büyüklükte bir grupla karşılaştırıldı. Böylece farklı yaş gruplarına ait ortalama değerleri karşılaştırmanın neden olumsuz sonuçlara yol açtığına dair bir açıklamaya ulaşılabildi. Aşağı ve yukarı doğru bireysel sapmalar karşılıklı olarak bütün yaş grupları dikkate alındığında ortadan kalkar ve tespit edilmeden kalır. Amerikalı deneklerin sonuçları yeni ve ilginç bir boyut taşıyordu, çünkü bu denekler, çoğu üç kuşaktır Utahlı 21 büyük aileden geliyordu. Bu kişilerde bulunan epigenetik değişiklikler, aile içinde son derece benzerdi. Bu benzerlik özellikle 21. ailede açıkça görülüyordu. Diğer ailelerin hemen hemen hepsinde DNA metilasyonunda hafif bir artış kaydedilirken, 21. ailede keskin bir düşüş olmuştu, gerçi beş aile ferdinin beşinde de aynı büyüklükteydi. O halde DNA metilasyon örüntüsündeki yaşla ilişkilendirilen değişiklikleri belli ölçüde sınırlandırma kabiliyeti, genetik olarak kontrol altındaymış gibi görünmekte ve sonraki nesillere kalıtımla aktarılmaktadır.

Metil Gruplarının Kararsızlığı, Artıp Azalması

Geçmişe bakıldığında ikizler üzerinde yapılan büyük epigenetik çalışma hakkındaki yorumun doğru olduğu anlaşılır. Epigenetik işaretler ilerleyen yaşla birlikte değişir. Ama ne şekilde? Gerçekten de bu işaretler içinde yaşanan ortamın biyokimyasal bir kopyası mıdır?

Yaşlılığa giden yolda somatik hücreler (vücut hücreleri) birçok bölünmeye uğramıştır; aynı zamanda her defasında DNA'nın yanı sıra onun epigenetik eki de kopyalanmıştır.

Ne var ki, DNA metilasyon modelinin aktarılmasından sorumlu olan enzim (bkz. 5. Bölüm) hiçbir şekilde DNA'nın kopyalama makinesi kadar güvenli değildir. Yavru molekülleri yoğun bir kalite kontrolünden geçer, karmaşık onarım mekanizmaları hataları ortadan kaldırır ve baz dizisinin doğru bir şekilde aktarılmasını sağlar.

Metiltransferaz, bu sıkıca örülmüş güvenlik ağı olmadan koruma altına alınmalıdır. Araştırmalar, enzimin mevcut metilasyonları sadece yüzde 95'e yakın bir doğrulukla aktardığını göstermiştir. Buna ek olarak, her hücre bölünmesi için vakaların yüzde üç ila beşinde, metillenmemiş CG sekanslarına bir metil grubu sağlanır. Birebir aynı kopyalama farklı görünür. Bilgisayar simülasyonları, bu hata oranıyla, tek tek metilasyon sinyallerinin ancak birkaç hücre bölünmesinden sonra kaybolacağını gösterir. Gerçek DNA örneğinde olduğu gibi, birkaç metil grubunun aktarılması gerektiğinde, gerçekten de enzim daha iyi çalışır.¹⁶ Buna karşın, her hücre bölünmesinden sonra biraz değişmiş bir metilasyon örüntüsüyle yola devam edilir.

Buna göre yaşlı ikizlerde gözlemlenen farklılıkların büyük bir kısmı, mevcut metil gruplarının oluşturduğu modellerin her iki yavru DNA molekülüne aktarılışı sırasında rastgele dağılmış yanlışlıkların bir sonucuydu, hücre bölünmesinden hücre bölünmesine hemen fark edilmeden gizliden gizliye oluşan bir değişimin birikim süreciydi.¹⁷ Yaşlı ikizlerin epigenetik olarak neden gençlerden daha fazla farklılaştığını belki tek başına açıklayabilirdi. Bu süreç her bir hücrede bağımsız olarak gerçekleştiğinden, epigenetik işaretleme modellerinin neden bizzat bir organizma içerisinde, hatta bir dokunun aynı türden hücrelerinde bile birbirinden farklı olabileceğini açıklayabilir.¹⁸ Ayı ayrı ve birlikte büyütülmüş tek yumurta ikizleri arasındaki farklılıkların çok sayıda özellik açısından

aynı olması, böyle rastgele yönlendirilen değişikliklerin, çevrenin belli etkilerinden çok daha önemli olabileceğini gösterir.¹⁹

Fareler üzerinde yapılan çalışmalar, bu düşünceleri doğrulamaktadır. Michigan Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden bir çalışma grubu, epigenetik olarak susturulmuş X kromozomu genlerinin, hayvanların ilerleyen yaşlarıyla birlikte gittikçe daha faal hale geldiğini göstermeyi başarmıştır.²⁰ Aynı durum damgalanmış genetik yapı için de geçerlidir, dolayısıyla bu damgalamada ebeveynlerden gelen epigenetik bir metilasyon sinyali, sadece anneden veya babadan gelen alelin aktif olmasını sağlar.

Amerikalı araştırmacıların birkaç örnekte buldukları şey, hücrelerdeki epigenetik olarak susturulmuş genlerin binlercesinde değilse bile yüzlercesinde eş zamanlı olarak gerçekleşebileceğidir. "Normal dokulardaki gen ifadesinin epigenetik düzenlemesinin yaşam boyu sabit kaldığına dair basit varsayım reddedilir." Bunun tersi de doğrudur, çeşitli epigenetik seviyelerin birbirine bağladığı düzenleyici ağ, gittikçe daha boşluklu ve geçirgen bir hal almaktadır. Bilim insanları "Büyük olasılıkla epigenetik hatalar, giderek yaşlanan hücrelerin genel bir özelliğidir" çıkarımında bulunmuşlardır.²¹ Bu şekilde, bir bilgi kargaşası olur. Hücrelerde çok daha sıklıkla, "planlanmamış ifadeye" geri dönerek, rahatsız edici bir şekilde normal hücre işleyişine ve süreçlerine müdahale eden gen ürünleri ortaya çıkar.

Herhangi bir zamanda, yaşam boyu biriken küçük epigenetik düzensizlikler, sağlıktan hastalığa geçişi işaretleyen, yaşlanan vücudun can sıkıcı gut hastalığına, ama aynı zamanda ilerleyen yaşlarda diyabete, Alzheimer hastalığına, şizofreniye ve kansere yakalanmasını belirleyen bireysel eşik değerini aşabilir. Giderek artan kontrol kaybını sınırla-

ma yeteneği anlaşıldığı kadarıyla kalıtsal olduğu için, eşik değerleri bir insanda daha erken, bir başkasında daha sonra aşılabilir ve üçüncüsünde ise hiçbir zaman aşılmayabilir. Gözlemlenen epigenetik değişikliklerin boyutu oldukça büyüktür. Hastalıkların sebepleri araştırılırken sonuç olarak dizi değiştiren, klasik mutasyonlardan çok daha güçlü adaylar haline gelirler. Dahası bunlar da ömür boyunca vücut hücrelerinde birikirler, fakat sadece 10.000 ila 100.000 baz çiftinden birine isabet ederler ve bu nedenle yaşılan organizmadaki sayısız işlev bozuklukları, kayıplar ve eksiklikler nadiren bunlarla açıklanabilir.²² Klaus Gärtner'in organizmaların fenotipini şekillendiren "üçüncü bileşeni" elbette epigenetikte bulunabilir. O halde çevre nasıl bir rol oynamaktadır? Gärtner bundan yirmi yıl önce çevrenin etkisini yüzde 20 ila 30 olarak tahmin etmiş, ancak şu anda hiç kimse, hücrenin epigenetik işaretlerini etkilemek için çevreye kalan alanın gerçekten ne büyüklükte olduğunu cevaplayamıyor.

Şimdiye kadar bilim insanları, epigenetik modellerde herhangi bir değişikliğin, DNA'nın kopyalanması ve çoğalması sırasında meydana geldiği varsayımından hareket etmişlerdir. "Eski" DNA iplikçğine ait epigenetik program kodları yeni sentezlenen tamamlayıcı ipliğe aktarıldığında, ister tesa-düfen ve işleme dâhil olan enzimlerin yanlış çalışmasından, isterse herhangi bir çevresel etkiden kaynaklanmış olsun, düzeltmeler için uygun an gelmiş demektir.

Bununla birlikte son zamanlarda, bu değişikliklerin çok hızlı bir şekilde ve hücre döngüsünün her aşamasında meydana gelebileceğine dair bilgiler gün geçtikçe artmaktadır; bu, hücrelerin iç durumuna uymayan çevresel etkiler için özellikle önemlidir.²³ Metiltransferaz hataları değişimlerin yegâne kaynağı değildir. Yakın zamanda keşfedildiği üzere,

bir hücre döngüsünde DNA metilasyonunun miktarı kesinlikle sabit değildir, buna karşın hücre bölünmesinin sonunda en düşük seviyeye iner ve çoğalma esnasında, yani bir sonraki bölünmenin başlamasından kısa süre önce en üst seviyeye ulaşır.²⁴ Sistemde her zaman oldukça fazla hareketlilik vardır, bunun yanı sıra parçalanma ve dizgi oluşumu genom boyunca rastgele gerçekleşmez, tersine tek tek dizilere özgüdür. Bazı DNA bölümlerinde daha fazla şey olurken, bazılarında daha az şey olur, tam da belirli çevresel etkenlerin belirli epigenetik etkileri olsaydı, beklenmesi gerektiği gibi. Çevrenin el yazısı işte bu noktada mı görünür? Bu değişikliklerin anlamı ve amacı hâlâ tamamen belirsizdir. Araştırmacıların ifadelerinde hiç de azımsanamayacak kadar çok kafa karışıklığından bahsediliyor. “Gözlemlerin şaşırtıcı olduğunu” itiraf ediyorlar. “Bu beklenmedik bir sonuç” diyorlar.²⁵ Doğal süreçlerin dinamiği ve karmaşıklığı bir kez daha hafife alınmıştır.

Işık: Biyolojik Ritim

Bu arka plan karşısında, Cenevre Üniversitesi’nden bilim insanlarının kısa süre önce, artık bölünmeyen ve bu nedenle de kendisinde hiçbir DNA kopyalaması gerçekleşmeyen karaciğer hücrelerinde epigenetik değişiklikler tespit etmeleri şaşırtıcı değildir.²⁶ Bir genin çevresel etkiler tarafından tetiklenerek epigenetik olarak yeniden programlanışına büyüleyici bir örnek sağlamışlardır. Bu yeniden programlama bölünmeden bölünmeye yavaş yavaş gerçekleşmez veya bir hücrenin yaşamında sadece bir kere vuku bulmaz, tersine her gün yenisi gerçekleşir, 24 saatlik bir ritimde devam eder.

Burada eş zamanlı olarak canlının biyolojik saatini ayarlayacak uyarıyı sağlayan, yani bir nevi zamanlayıcı olarak devreye giren belirleyici çevresel faktör ışıktır ve bu defa

genom düzeyinde etkilenen DNA metilasyonu değil, aksine histon kuyruklarının çeşitli modifikasyonlarıdır, bunlar laboratuvarda hâkim olan, her seferinde birbirini izleyen on iki saatlik karanlık ve aydınlık evrelerde döngüsel olarak değişirler.²⁷ Genin yerleştiği kromatin bölgesi açısından sonuçlar çarpıcıdır. Kromatin bölgesi her gün aydınlık evredeyken aktif ökromatinden, karanlık evrede aktif olmayan heterokromatine doğru bir değişim geçirir. Bundan başka gen transkripsiyonunu mümkün kılmak için günün aktif saatlerinde nükleozom yoğunluğu azalır. Histon kompleksleri bundan sonra gece vakti tekrar olduğu yeri değiştirmek için ya yerlerinden oynatılır ya da parçalara ayrılır. Tümüyle durup dinlenmeden çalışılan bir biyokimyasal inşaat alanıdır, pek çok işçi protein yaşam boyu her gün parçalamak ve inşa etmekle uğraşır.²⁸

Japon bilim insanları döngüsel olarak çalışan başka bir gende, hücrenin epigenetik parçasının ışık uyaranlarına ne kadar hızlı tepki verebileceğini gösterdiler.²⁹ Fareleri karanlık evrede otuz dakikalık bir ışık banyosuna tuttular, ardından beşer dakika arayla birkaç farenin kafasını gövdesinden ayırarak daha sonra incelemek için dondurup sakladılar.³⁰ Yapılan analiz, hücrelerin ışık açılır açılmaz H_3 ve H_4 histon kuyruklarından asetillenmeye başladığını, böylece hemen on dakika sonra en yüksek seviyeye ulaşıldığını gösterdi. Bundan sonra, H_4 'ün kuyruğu aynı şekilde hızla bozunmaya başlarken, H_3 modifikasyonları, ışık kapatıldıktan sonra bile saatlerce nispeten yüksek seviyede kaldı.

Bu nedenle epigenetik ayrıca, canlılar âleminde yaygın olan biyolojik ritimleri düzenleme işinde de rol alır. Kıtalararası uzun uçuşlarla, kendimizi ve hücrelerimizi ne tür bir biyokimyasal karmaşaya maruz bıraktığımızı yalnızca tahmin edebilirsiniz. Geceleyin tuvalete kalktığımızda yolu

bulmak için ışık düşmesine dokunmak bile içimizde epigenetik bir alarm durumuna ve hummalı anlamsız faaliyetlere yol açabilir, bu faaliyetler daha sonra uykunun ilerleyen saatlerinde yavaş yavaş azalırken, günün doğuşuyla birlikte tekrar düzene girer.

Bir Kış Anısı: Vernalizasyon

Işık gibi, sıcaklık da biyolojik önemi büyük bir çevresel etkenidir. Belki güçlü epigenetik yankı uyandıran bir çevre deneyi için en iyi incelenmiş örnekte ışık belirleyici bir rol oynayabilir. Bitkilerde çiçek oluşumunun koordinasyonu ile ilgili bir konudur, daha doğrusu haç şeklinde çiçekler açan, lahanagillerden *Arabidopsis thaliana* olarak adlandırılan ve farekulağı diye de bilinen ufak bir bitkide çiçek oluşumunun düzenlenmesiyle ilgilidir. Nasıl ki fare, meyve sineği *Drosophila* ve yuvarlak solucan *Caenorhabditis elegans* hayvan yaşamının incelenmesinde model olarak alınan hayvanlarsa, *Arabidopsis* de bitkisel yaşamın bilimsel araştırması için model alınan bir bitkidir, büyük akrabalık ilişkilerini temsilen, biyolojinin temel sorularının araştırıldığı model organizmadır. Alelade beyaz çiçekleriyle yürüyüş yapan biri tarafından fark edilmesi zor bir bitki olsa da, büyük bir uluslararası genom projesine konu olan ilk bitki olma ayrıcalığına erişmiştir. Farekulağı teresinin³¹ neredeyse tamamen dizilenmiş genomu, 14 Aralık 2000 tarihinde, İnsan Genomu Projesi'nin sonuçlarından kısa süre önce, *Nature* dergisinde yayımlandı.

Arabidopsis, ılıman iklimlerde yetişen, tek veya iki yıllık pek çok bitkiden biridir, bir sonraki baharda çiçek açabilmek için, tohumken ya da henüz filizken uzun ve soğuk bir dönem geçirmesi gerekir.³² Aynı şekilde tahıllar gibi, kültür bitkileri de meyve ve tohum vermek için, farklı süre ve yoğunlukta kış soğuğuna ihtiyaç duyar. Vernalizasyon

(Latince bahar anlamına gelen *ver* sözcüğünden türetilmiş)³³ denen bu durum doğrudan doğruya şu anlamı taşımaktadır: Kuraklık ya da don olduğunda hassas üreme organları zarar görebileceğinden, bitkilerin çiçek açmaması gerekir, işte vernalizasyon yılın en uygun büyüme koşullarını sağlayan ve mümkün olduğunca en fazla yeniden üreme olanağı sunan bir mevsiminde, baharda açmalarını sağlar.

Sadece birkaç haftalık soğuk bir dönem toprağa kıvrılan minik bitkileri boy atmalarını ve çiçek açmalarını sağlayacak bir duruma getirir. Kısa süreli aniden bastıran soğuk hava sadece yanlış anlaşıldığı için, böylece bitkinin ölümcül sonbahar çiçeklenme olasılığı bertaraf edilmiş olur. Ilık mevsimin habercisi uzayan günler nihayet başlama sinyalini verir. Soğuk hava etkisine önceden maruz kalmamış olsaydı –ki bu *Arabidopsis*'te en uygun ortam, 2 ila 4 derecede 40 gündür– en güzel bahar bile etkisiz kalırdı. Çiçeklenme gerçekleşmezdi.

Soğuk sinyali bitkinin her yerinden algılanmaz.³⁴ Farklı dokular birkaç haftalık soğuk bir dönemden geçirildiğinde, bu dokulardan yeniden üreme olgunluğuna erişmiş tam bitkiler oluşur.³⁵ Olgunlaşmış yaprak kısımlarından yetiştirilirse, vernalizasyona rağmen çiçek açmazlar. Yeni filizlenen yapraklardan veya kök parçalarından çıkan bitkiler bunu kolayca yapabilirler. Soğuk periyodun etkisi bu nedenle sadece, büyümeye devam eden ve bölünen hücreleri içeren dokularda ortaya çıkar. Başka bir deyişle, sadece DNA kopyalamasının gerçekleştiği hücrelerde vernalizasyon yapılabilir. Bu durum yeniden canlanma ve oluşum sürecinde, birçok hücre bölünmesinde muhafaza edilir. Tam olarak gelişmiş bitki nihayet aylar önce yaşadığı soğuğu hatırlar... ve çiçek açar, bu, araştırmacıların sıkıcı bilimsel dilde kaleme aldıkları raporlarına, alışılmadık biçimde şiirsel başlıklar atmalarına ilham kaynağı olan bir doğa olayıdır. Ve onlar da raporlarına

“Kışı Hatırlamak”, “Kış Anıları” ve “Çiçeklenmeden Önceki Üşüme” gibi başlıklar atarlar. Ancak vernalizasyona uğramış bu bitkilerin tohumlarından filizlenen yeni nesil hiçbir şey hatırlayamaz. Bir başka kışta, bizzat kendi soğuk deneyimini yaşaması gerekir.

Hücre hafızasına kazınan bir çevresel etki, birçok hücre bölünmesi yoluyla aktarma ve üreme hücrelerinin oluşumu esnasında bu hafızanın silinmesi, epigenetik gibi geliyor. Arabidopsis’te, moleküler oluşumun merkezinde *FLOWERING LOCUS C*, kısaca *FLC* diye adlandırılan bir protein bulunur, yeni yetişen genç bitkide çiçek oluşumunu baskılayan bir transkripsiyon faktörüdür. Vernalizasyon işte burada devreye girmektedir. *FLC* genini içeren kromatin bölgesinde, yaşanan soğukla ilgili bilgiler, metil grupları şeklinde histon kuyruklarına yazılır. *FLOWERING LOCUS C* epigenetik olarak kapatılır ve birçok hücre bölünmesi boyunca suskun kalır. Gerçek süreçler kabaca basitleştirildiğinde bunun anlamı şudur: Çiçek oluşumu için gerekli olan tüm hücre parçaları hazır vaziyette, çok fazla ışığın olduğu daha uzun günleri sabırla beklemeye koyulur.

Nihayet bu günler geldiğinde *CONSTANS* adlı bir genin yardımıyla, en ince ayrıntısına kadar tasarlanmış, karmaşık bir mekanizma devreye girer. Adının tersine, bu genin faaliyeti günlük bir ritim izler.³⁶ Daha uzun günlerde *CONSTANS*, öğleden sonraları, parlak gün ışığında en yüksek RNA üretim düzeyine ulaşır, bu son derece önemlidir, çünkü bu talimata göre üretilen *CONSTANS* proteini sadece ışıktaki sabit ve kararlı bir yapıda kalabilir. Kısa günün koşullarında yapacağı üretim günün karanlık saatlerine denk geleceğinden tekrar hızla parçalanır. Bununla birlikte uzun bahar günlerinin ışığı, proteini sağlam ve kararlı bir yapıya kavuşturur, böylece protein de yaşamsal adımı atarak *FLOWERING LOCUS T*’yi

etkinleştirebilir. Aynı adı taşıyan *FLC* ablukası ilk olarak tam da bu noktada başlar. Ancak başarılı bir vernalizasyondan sonra bu engel ortadan kalkar ve yol açılır. *FLOWERING LOCUS T*'nin kodladığı protein, artık yapraklarda üretilebilir, filizlerin ucuna kadar giderek orada ardışık olaylar silsilesini harekete geçirir.

Bitki değişim geçirir ve çok geçmeden zar zor tanınır hale gelir. *Arabidopsis* rozet yapraklarından filizlenerek adeta topraktan fışkırır ve ışığa doğru yükselir, sonuçta dünyaya abartılı tasarım ürünlerinden ziyade tam da IKEA'lık ürünlere benzeyen "düğün yatakları sunar, böylece çift düğünlerini orada görkemli bir törenle kutlayabilir"³⁷

Yine de *FLC* geni üzerindeki epigenetik kayıt çok daha fazlasını aktarır.³⁸ Kış soğuğu ne kadar uzun sürerse *FLOWERING LOCUS C*'nin mRNA miktarı da o kadar çok düşer ve bitkiler de o kadar hızlı çiçek açar. Dolayısıyla, epigenetik işaretler, yaşanan bir soğuk hakkında sadece basit bir evet-hayır mesajı içermekle kalmaz, aynı zamanda bu soğuk dönemin süresi hakkında da nicel bilgiler taşır.

Arı Sütü: Çevre ve Fenotip

Ele alınan son iki örnek, canlıların kaynakları değişken bir çevreye –deyim yerindeyse yaşam boyu epigenetik günlük hayata– en uygun şekilde müdahale etmek için, epigenetik mekanizmaları kullanarak ışık ve sıcaklıktan nasıl yararlandığını göstermektedir.

Oysa çevre ve epigenetik ikilisi çok daha fazlasını yapabilir. Kraliçeleri tahta oturtabilir ve dahası savunmasız avları ağır zırhlarla donanmış şövalyelere dönüştürebilir.

Bilim insanları çok sayıda örnek olay derlediler, hepsinde de çevresel etkiler son derece önemli, rotayı belirleyen roller üstleniyordu. Sıcaklık, Siyam kedilerinin tüy rengini,

kelebeklerin kanat desenlerini ve kaplumbağalarla timsahların cinsiyetlerini belirlemektedir. Türdeşlerle ilişki, göçmen çekirgelerin İncil’de sözü edilen cinsten bir istilaya kalkışıp kalkışmayacağını, balıkların dişi mi erkek mi olacağını belirler. Yırtıcı hayvanların kendilerini ele veren vücut atıkları ve dışkıları, kurbağalar, rotiferler (tekerlekli hayvanlar olarak da bilinirler), su pireleri, sümüklü böcekler ve balıklar gibi av hayvanlarının, kendilerini ya da yavrularını doymak bilmez düşmanlarından korumak için kalın kaslar, diken gibi sivri zırhlarla, miğfer gibi kafataslarıyla ve sağlamlaştırılmış kabuklarla donatmalarına neden olur. Bilim insanları bir canlının, belirli çevre uyaranlarıncı mevcut şekle sokulan bu çeşit çeşit görünüşlerinde, fenotipik esneklikten söz ederler.³⁹ Gelişimsel biyoloji konusunda dünya çapında bilinen bir ders kitabının ünlü yazarı, Scott Gilbert “Çevre, gelişmekte olan bir organizmanın, bu özel ortamda uyum başarısını artıran bir fenotip üretmesini sağlayan sinyaller içerir,” demektedir.⁴⁰ Sadece bu sinyallerin okunup kullanılabilmesi gereklidir.

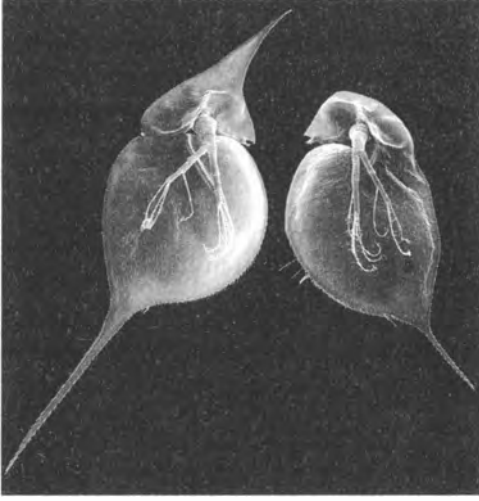
Bu değişikliklerin altında yatan mekanizmalar, ilk başlarda nadiren ayrıntılı olarak analiz edilmiştir, ayrıca biyolojik ritimlerde ve vernalizasyonda olduğu gibi her zaman epigenetiğin bir rolü yoktur. Fakat yakın geçmişte olduğu gibi şimdi de çevrenin tetiklediği bu tür değişikliklerin en bilinen ve en belirgin örneklerinden birinin epigenetik düzenlemenin işi olduğu ortaya çıkınca, insanlar bu örneğe dikkat kesilmiştir. Epigenetik programlama hiç kuşkusuz çevresel deneyimleri genomda sabitleyen ve bunları biyokimyasal eyleme dönüştüren en önemli hücresel araçtır.

Öne çıkan bu örnek, arılar ve karıncalar gibi sosyal böceklerin durumunda, kast yapısına benzer uzmanlaşmış toplumsal sınıfların oluşumuyla ilgilidir. Aynı kraliçenin yumur-

talarından bazen kısır işçilerin ve çok nadiren de sonsuz doğurgan ve çok büyük kraliçelerin çıkması nasıl mümkün olabilir? Bazı karınca türlerinde büyüklük farklılıkları gerçekten grotesktir. Bal arısı işçiler ve kraliçeler sadece doğurganlıkları açısından farklılık göstermezler. Aynı zamanda çok sayıda morfolojik ve fizyolojik farklılıklar gösterirler, son derece farklı yaşam sürelerine sahiptirler ve tamamen farklı davranışlar sergilerler.

Her iki fenotip de aynı genomun temelini oluşturur, her bir yumurta potansiyel olarak her iki yöne de gidebilir. Farkı yaratan tek başına beslenmedir, bu uzun zamandır bilinmektedir. Bal arılarında, gelecekteki işçi arıların larvaları bal ve polenle beslenirken, kraliçe olması beklenen arı, yaşamının larva evresi boyunca, bakıcı arıların baş kısmında bulunan alt çene ve boğaz bezleri tarafından salgılanan arı sütüyle beslenir. Nasıl olur da, yüzde 10 ila 23'ü şeker ve üçte ikisi sudan oluşan bir madde böyle etkili olabilir?⁴¹

Canberra'daki Avustralya Ulusal Üniversitesi'nden araştırmacılar, bilmecenin çözümüne büyük bir adım daha yaklaştılar.⁴² Bal arılarından elde ettikleri bilgilerin başka sosyal böcekler için de bir anlam ifade edip etmediği, halen belirsizliğini koruyor. Sevilen bal tedarikçilerinde epigenetik işaretlemenin önemli rol oynadığına dair, şimdiye kadar sadece dolaylı bir kanıt sunulmuştur, fakat bu açık ve net bir kanıttır, sonraki araştırmaların izlemesi gereken yönü göstermektedir. Avustralyalılar, belli bir RNA üretimini ve enjeksiyonunu içeren bir düzen kurarak, yeni yumurtadan çıkmış arı larvalarında, yeni metil gruplarının DNA'ya bağlanmasından sorumlu bir metiltransferaz (Dnmt₃ olarak adlandırılır) üretimini engellemeyi başardılar. Minik larvalar genellikle bu işlemde sağ salim çıktılar, pupa evresini atlatanların yüzde 72'si tam olarak gelişmiş yumurtalıkları olan kraliçelere dönüştü. Bu sonuca göre tek başına DNA



Su piresi *Daphnia lumholtzi*'nin genetik olarak özdeş iki bireyinin tarayıcı elektron mikroskopuyla alınmış görüntüsü. Sağdaki normal fenotiptir. Yırtıcı balıkların karşısında bu hayvanların sivri uçlu bir miğferi ve vücutlarının arkasında (solda) uzun mahmuzu andıran bir çıkıntı uzanır, bu da avcı hayvanların herhangi bir girişimine karşı çok etkili bir koruma sağlar.

metilasyonunun önlenmesi, arı sütünününe benzer bir etkiye yol açmıştı. Demek ki işçi arılarda metilasyon daha yüksek olmalıydı, araştırmacılar bunu doğrulayabilmışlerdi. Bir gen "bataryası" tümüyle etkilenmişti. Tüm genom boyunca bakıldığında, işçiler ile kraliçe arılar arasındaki fark çok büyük değildir, ancak bireysel metilasyon noktalarında bu fark yüzde 30'a kadar çıkabilir.

Arı kovanında işçilerin larvaları da başlangıçta inanılmaz salgıyı alırlar, ama tabii sadece belli bir yaşa gelinceye kadar. Daha sonra, bal ve polen diyetine geçilir, anlaşılan bu diyet DNA'nın daha güçlendirilmiş metilasyonuna ve sonuç olarak da bu şekilde beslenen hayvanların aşağı düzeye gerileyerek büyük kısır işçiler sürüsüne dâhil olmalarına yol açar. O halde işin sırrı kraliçelerin özel yeminden ziyade, gelecekteki tebaalarının ballarının lezzetinde yatmaktadır. Lezzetli çiçek özünün metilasyon potansiyelinden hangi bileşenlerinin sorumlu olduğu bilinmemektedir. Üretimi sırasında her türlü arı salgısı peteklerin içine girer.

Anne Bakımı

Aşağıdaki örnekte de benzer şekilde sadece birkaç günlük dar bir zaman aralığı ele alınmaktadır. Fakat bu bambaşka boyutlarda bir olaydır, çünkü son derece hassas bir bölgeye değinmektedir ve insanı ilgilendirir. Pek çok kez, bir canlının temel epigenetik programlamasının henüz erken embriyonik gelişim evresinde gerçekleştiğinden, memeli hayvanlarda ve insanlarda bunun anne rahmi olduğundan bahsedilmiştir. O halde yaşamın bu evresinin özellikle çevresel uyaranlara karşı duyarlı olup tepkiler vermesi, hiç şaşırtıcı değildir, soy içi üretilmiş farelerin metil grubu vericilerle zenginleştirilmiş bir besine verdikleri karşılık etkili bir şekilde göstermiştir (10. Bölüm). Yiyecekler sarı, şişman anne fareleri iyileştiremez, fakat hamilelikleri sırasında yavruları etkiler. Överkalix çalışmalarının sonuçları böyle gerçekten de epigenetik olaylarla ilişkilendirildiğinde bu çıkarımın doğrulandığı görülür, çünkü yaşamlarının –döllenme anından itibaren– ilk üç yılında, yani torunlar daha embriyo, fetüs ve emzirilen bebeklik zamanlarındayken büyük annelerin yediklerinin torunların yaşam beklentileri üzerinde en güçlü etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.⁴³ İsveçlilerin yaptığı araştırmalar ve İngilizlerin ALSPAC çalışmaları da, ergenlerin yaşamlarında başka hassas evrelerin olduğunu, bu evrelerde ebeveynlerinin, büyükanne ve büyükbabalarının beslenme ve davranışlarının nesiller boyu, üstelik de muhtemelen epigenetik olarak kontrollü sonuçları olduğunu göstermiştir.

Son yıllarda Kanada, Montreal'deki McGill Üniversitesi'nden bazen büyüleyici, bazen de korkutucu haberler gelmeye devam ediyor. Bu araştırmanın arkasında, başkalarının yanı sıra, genetiğe yönelmeden önce İsrail'de ilk olarak felsefe eğitimi görmüş, sınırları zorlayan ve geç kariyer sahibi olan, Moshe Szyf gibi bir adamın bulunması, herhalde tesa-

düf değildir. Der Spiegel’le yaptığı bir röportajda şöyle der: “Beşeri bilimlerle fen bilimleri birbirinden tamamen ayrıdır, sanki neredeyse ruhla bedenın söyleyecek hiçbir şeyi ve önemi yokmuş gibidir. Ben bunların birbiriyle nasıl konuştuğunu anlamak istiyorum.”⁴⁴ Szyf ve Kanadalı meslektaş, klinik psikolog Michael J. Meaney, disiplinlerarası oluşturulmuş araştırma ekiplerinde, intihar ve çocuk istismarı gibi çok tartışmalı konularda çalışmaktadırlar. Ayrıca yıllardır, her yeni doğan bebeğin yaşama mutlu başlamasını sağlayan ve insanların çoğunun doğal bir durum, sorgusuz sualsiz yapılacak bir iş olarak gördüğü bir davranışın sonuçlarını, anne bakımının sonuçlarını araştırmaktadırlar. Bunların epigenetikle kesinlikle hiçbir ilgisi yokmuş gibi görünmektedir.

Çoğu kez olduğu gibi, çalışmalara laboratuvar farelerinde gözlemlerle başlandı. 1960’lardan beri bebek farelerin uyarılmasının yetişkinlikte değişik bir stres davranışına yol açtığı bilinmektedir. Yaşamlarının ilk 21 gününde başlangıçta kör ve tüysüz olan ufaklıklara insanların yaptığı şeyler, türdeşlerinden pek çoğunun katlanmak zorunda kaldıklarıyla karşılaştırıldığında ne acımasızlık ne de özellikle şefkat içerir, fakat bilakis üzerlerinde çok kalıcı bir etki bırakmıştır.⁴⁵ Günde bir defa anneler yavrularından ayrılıyor ve bebek fareler küçük bir kutuya aktarılıyordu. Çok değil sadece 15 dakika sonra işlem sonlandırılarak anneye yavruları tekrar kendi kafeslerinde bir araya getiriliyordu. Hiç kuşkusuz minik fareler rahatsız edilmeden yuvalarında kalmayı tercih ederlerdi, fareciklerin aile saadetlerinde oluşan günlük kısa kesintiler onları rahatsız etmişti. Annelerinden ayrılmak onları pek de o kadar etkilemiş olamazdı, zira insan müdahalesi olmadan da anne fareler günde birkaç kere araziye terk edip yavrularını 20-25 dakika yalnız bırakıyorlardı. Her gün bir kutuya alınan hayvanların, bu muameleyi görmemiş

akrabalarından haftalar hatta aylar sonra çok daha strese dayanıklı ve çok daha cesur oldukları kanıtlanmamış olsaydı, bütün bunları söylemeye değmezdi.

Başlarda, farelerin bu beklenmedik, kolayca ayırt edilebilen, kendilerine özgü tepkilerinin yerlerinin değiştirilerek güdülenmelerinin sonucu değil, bilakis insan müdahalesiyle annelerinin davranışlarının değiştirilmiş olmasından kaynaklandığı varsayımında bulunuldu. Araştırmacılar anneler ile yavruları arasında neler olup bittiğini dikkatle gözlemlediklerinde, gerçekten de bariz farklılıklar gördüler. Her gün insan eli değen yavruları, anneleri uzun uzun yalayıp bir güzel temizliyordu. Görünüşe bakılırsa yönlendirme uyarısı güven duygusu sarsılan ve tedirgin olan yavruların gittikçe daha güçlü ultrasonik sesler çıkarmalarına yol açıyordu, bu da anne farelerin derhal yoğun bakım davranışına geçmelerine neden oluyordu. Açıklama bu muydu? Yaşamın daha ilk günlerinde artan anne bakımı, cesur ve strese dayanıklı yetişkinler olmalarına mı yol açıyordu?

İnsan bakıcılarının eliyle yavru fareler her gün kutuya aktarılmadığında da, anne farelerin kuluçka davranışlarında doğal olarak farklılıklar olup olmadığı sorusunun cevaplanması gerekir. Gerçekten tamamen yalnız bırakılan hayvanlarda, dişilerin hepsinin de kesinlikle şefkatli anneler olmadıkları ortaya çıktı, hatta bazıları yavrularını düpedüz aşırı soğukta bıraktı, bu yüzden zavallı yavrucaklar laboratuvar faresi olarak yaşamları boyunca hiç de azımsanamayacak bir bedel ödemek zorunda kaldılar. Araştırmacılar, nispeten ihmalkâr davranılan yavrulara ne olduğunu takip ettiklerinde, annelerinin yoğun ilgisinden mest olmuş akrabalarının, cesur, meraklı, dayanıklı ve gösterişli farelere dönüştüklerini, buna karşın bu ufaklıkların her zaman kafesin en karanlık köşesine kaçan, ürkek fareler haline geldiklerini keşfettiler.⁴⁶ İlginç bir

şekilde annenin gösterdiği yoğun bakımın ve yalamasının dişilerin yavrularıyla geçirdikleri zamanın uzunluğuyla bir bağlantısı yoktur. O halde yavrularıyla ilgilenmeksizin uzun süre onlarla kalan anneler olduğu gibi, diğer yandan çokça bir yerlere gidip gelen, yuvada geçirdiği görece kısa süreyi de bol bol yavruları yalayıp temizleyerek geçiren anne fareler vardır. İşte tek önemli olan budur.

Yavruların aylarca değişmeyen şaşırtıcı biçimde farklı davranışları, demek ki hayvanların hoşuna giden farklı anne sevgisi ve bakımının doğrudan bir sonucuydu. Yoğun bakım üstlenen annelerin yavrularının daha ilgili dişiler tarafından büyütülmesine izin verildiğinde ve bu durumun tersi söz konusu olduğunda, bu konudaki son şüpheler de ortadan kalkmıştır.⁴⁷ Evlat edinilen yavru hayvanlar büyüdüklerinde, tam da bakıcı annelerinin, doğal yavrularının tipik davranışlarını sergilemişlerdir. Sık sık yalayıp temizleyen ve bakımını yapan dişilerin himayesindeki şefkatsiz annelerin yavruları cesur ve strese dayanıklı yetişkinler olurken, tam tersi yoldan gitmek zorunda kalan fare yavrularının başına açıkçası daha kötü şeyler gelmiştir. Anlaşılan o ki dikkat çeken bu davranış farklılıklarında genetiğin bir rolü yoktur.

Burada neler olup bittiğinin bir kez daha net bir şekilde anlaşılması şarttır. Annenin bir davranışı –yani doğumdan sonraki ilk günlerde yavrularla yoğun bir şekilde ilgilenmesi ya da ihmalkâr davranması– yavruları öyle bir yönlendirir ki haftalar sonra strese verdikleri tepkilerinde belirgin farklılıklar gösterirler, annenin davranışı 24 ila 26 aylık oldukları bir yaşa kadar yavrularda saptanabilen bir davranışsal eğilimi şekillendirir. Bu erken deneyim erişkin yaşlara nasıl taşınır? Hatta bundan başka, Kanadalı araştırmacılar 1999 yılında *Science* dergisinde, yoğun bir şekilde bebeklerinin bakımını üstlenen annelerin dişi yavrularının, daha sonra aynı şekilde

kendilerini fedakârca yavrularının bakımına adadıklarını ve şefkatsiz anne farelerin kızlarının da bizzat şefkatsiz anneler olup çıktıkları bilgisini paylaşmışlardır.⁴⁸ Erken deneyimler yoluyla edinilen bir davranış bu anlatılanlara göre kalıtsal olsa bile, fare yavrularının çaprazlama değiş tokuşu, bir kez daha bu durumda genetiğin bir rolü olmadığını kanıtlamaktadır. Üvey yavrulara bakmaya zorlanan annelerin onlara farklı şekilde muamele etmesinden ötürü tartışmalı sonucun bozulmasını önlemek için araştırmacılar hiçbir zaman ikiden fazla yavruyu değiştirmemiş ve bir dizi kontrolden geçirmişlerdir. Bir denemede yavrular sanki değiştiriliyormuş gibi yapıp, önce kafesten uzaklaştırılıp sonra tekrar yerleştirilmişlerdir. Diğer bir denemede yoğun ilgi gösteren ve bakım yapan annelerin yavruları, başka yoğun bakım yapan ve ilgili dişiler tarafından büyütülmüştür.

Yavruların nereden geldiğine bakılmaksızın, ister kendi yavruları olsun (sahte değiş tokuşla yerleştirilmiş yavrular olup olmaması fark etmez), ister aynı yapıda yabancı bir annenin, ister şefkatsiz ve kötü bir annenin yavruları olsunlar, kiralık bir anne tarafından yoğun ilgi ve bakımla büyütülme şansına sahip olanlar, onların olumlu özelliklerini benimsemişlerdir, kendi yavruları söz konusu olduğunda ve bilinmedik bir ortamı keşfederken, esasen çok daha cesur ve azimli olduklarını kanıtlamışlardır.

Şanssız olanlar kendilerini kötü bir annenin yanında buldular, onun kendilerine bakarken sergilediği davranışın aynısını onlar da kendi yavrularında gösterdiler ve korkak biri olarak yaşamaya mahkûm oldular. Gerçi burada belirtilen ölümcül sürekliliği kırmak kolaydır. Hayvanların başlangıçta anlatılan yavruların her gün alınıp tekrar konulması işlemine maruz bırakılması gerekir, böylece şefkatsiz anneler de yavrularına yoğun ilgi göstermeye ve bakmaya başlarlar.

Yavruların davranışları, yoğun bakım üstlenen annelerin yavrularının davranışlarından ayırt edilemez.

Bilim insanları, gözlemlenen davranışların perde arkasına bakmaya, bir canlının stres tepkisini kontrol eden, hormonların ve transkripsiyon faktörlerinin karmaşık etkileşimini derinlemesine incelemeye ve farelerin farklı davranmasının ardında yatan nedeni bulmaya çalışmasalardı bilim insanı olamazlardı. Öyle uzun boylu araştırmaya gerek yoktu, çünkü incelenen verilerin neredeyse hepsinde, gerek kanda gerekse beynin çeşitli bölgelerinde, yoğun bakım gören farelerle ihmal edilenler arasında ciddi farklılıklar olduğu görünüyordu. Bilmecenin çözümünü, stres tepkisinin hassas bir noktasında başlayan gen faaliyetlerindeki epigenetik olarak yönlendirilen, dikkat çekici değişiklikler sağlamıştı, zaten başka türlü nasıl olabilirdi ki.⁴⁹

Stres, vücudu alışılmadık, son derece ağır fiziksel ve psikolojik yüklere hazırlaması beklenen karmaşık değişiklikleri başlatır. Bu reaksiyona, ara beynin bir parçası olan hipotalamusta başlayan ve hipofiz bezi üzerinden böbreküstü bezi korteksine (adrenal kortekse) kadar giden bir dizi hormon salımı aracılık eder. Her durakta, organizmayı alarm durumuna sokan ve çok sayıda fiziksel reaksiyonu tetikleyen özel hormonlar salgılanır. Öncelikle, evrimsel olarak beynin çok eski bir bölümü olan hipokampusta faaliyet gösteren bir gen burada kilit bir rol oynar. Bu gen kendi ürününün, adrenal kortekste, yani sinyal zincirinin en sonunda üretilen bir hormon için alıcı istasyonu gibi çalışması sayesinde stres tepkisini ayarlar.⁵⁰ Reseptör gen sessizse, vücutta dolaşan hormon karışımı aracılığıyla serbestçe kendi uyarıcı etkisini gösterebilir. Tersine reseptör gen çalışıyorsa ve yeterli resep-

tör molekülü varsa, stres tepkisi dizginlenir. Bilim insanları olumsuz bir geri bildirim döngüsünden söz ederler.

Annelerinin iyice yalayıp temizlediği fare yavrularında da durum aynen böyledir. Şefkatsiz annelerin yavrularına kıyasla bariz bir biçimde daha faal olan reseptör gen, onlarda stres tepkisinin sürekli azaltılmasına yol açar, dahası anne bakımı ne kadar özveriliyse, genin etkinliği de o kadar büyüktür. Fakat bu farklılıklar nasıl oluşur ve fareler erişkin yaşa gelinceye kadar nasıl korunur?

Kanadalı araştırmacılar, genin belirleyici nitelikteki promotör dizisinde, eski tanıdıklara, metil gruplarına⁵² rastladılar. Bakımsız, ihmal edilmiş hayvanlarda metil grupları, var olan 17 CG dizisinin on yedisini de işgal etmişlerdi, gen yalnızca azaltılmış güçle çalışıyordu. Buna karşın, son derece sevgiyle bakılan türdeşlerinde metilasyonun yarım yamalak yapıldığı görüldü.

Özellikle de 16. ve 17. pozisyonların ilginç olduğu ortaya çıkmıştı. Bunlar, genin faaliyeti için kesinlikle gerekli olan özel bir transkripsiyon faktörünün⁵³ bağlandığı simetrik bir dizini (-CGGGGCG-) kuşatıyorlardı. 17. pozisyon tüm farelerde bir metil grubuyla kaplanmıştı, buna karşın 16. pozisyon sadece bakım ve ilgi görmeyen hayvanlarda, transkripsiyon faktörü DNA'ya bağlanabilecek ve geni etkinleştirebilecek durumda olmadığından metil grubu tarafından kaplanmamıştı. Buna karşın yoğun ilgiyle bakılan hayvanlarda transkripsiyon faktörü engelsiz bir bağlantı noktası arayabilir, çünkü histon kuyruklarındaki değişiklikler eş zamanlı olarak kromatinin gevşetilerek DNA'nın erişilebilir olmasını sağlar. Reseptör gen en iyi durumdadır ve stres tepkisini azaltır, epigenetik işaretlemelerde her ayrıntının önemli olabileceğinin etkileyici bir örneğidir. Annenin şefkatli davranışına bağlı olan çok küçük değişiklikler, çok sayıda

bedensel işlevi etkileyen ve bir farenin yaşamının tamamını şekillendiren karmaşık bir tepkinin büyüklüğünü belirler.⁵⁴

Gelecekteki gelişmeleri belirleyecek kararların alındığı bu hassas evre tamamen sınırlandırılabilir. Doğumdan kısa süre önce promotör bölgesinin tamamı metillenmemiştir, oysa daha dünyaya gelinen ilk günde bile metil grupları oldukları yerde dururlar. Ayrıca belirleyici nitelikteki 16 numaralı pozisyon, hem ilgiyle bakan annelerde hem de ihmalkâr olanlarda işgal edilmiştir. İşte bundan sonra farklı bakım etkisini gösterir. Yavru sıçanların daha sonra cesur ve meraklı mı yoksa korkak ve çekingen mi davranacakları kararının verilmesi, ilk gün ile altıncı gün arasında olur, kuşkusuz geceleri aktif olan kemirgenler için bu çok önemli ve geniş kapsamlı etkiye sahiptir, adeta hayatlarının rotasını belirler. Annelerin davranışı bunda merkezi bir rol oynar.

Epigenetik değişiklikler anne bakımıyla nasıl kolayca ortaya çıktıysa, aynı şekilde kolayca tekrar ortadan kaldırılabilirler, metil grubu sağlayıcılığı görevini üstlenen bir aminoasit olan metiyoninin, doğrudan doğruya olay yerine, yani beyne zerk edilmesiyle kaldırılabilir.⁵⁵ Sanki görünmez bir el değmişçesine, daha önce yoğun anne bakımının sonucunda saptanan ne kadar biyokimyasal farklılık varsa hepsi birden yok olur. Hipokampustaki reseptör genin promotöründeki metilasyon artar, gen faaliyeti azalır ve test edilen sıçanların strese gösterdikleri tepkiyse belirgin biçimde daha da şiddetlenir. Stresli durumlarda bile rahatları neredeyse hiç kaçırılmayan yavrular olarak büyütülen şımartılmış sıçanlar sinirli, korkak tavşanlara döner. Bu araştırmaların ortaya koyduğu en önemli bulgu şudur: Hipokampustakiler gibi tamamen farklılaşmış hücrelerde bile, birçok hücre bölünmesi üzerinden güvenilir bir şekilde taşınan epigenetik işaretler potansiyel olarak tersine çevrilebilir. Araştırmacılar, metil grubu

sağlayıcılarla zenginleştirilmiş bir diyetin benzer etkilere sahip olabileceğinin göz ardı edilemeyeceğine inanıyorlar.

Bununla birlikte hormon reseptörü geni hiçbir şekilde anne bakımından etkilenen tek DNA dizisi değildir. Kanadalı araştırmacılar, yoğun ilgiyle bakılan (yani annelerin yaladığı, temizlediği, sıcak tuttuğu) farklı sıçanları karşılaştırdıklarında, 900'den fazla gene rastladılar, bu genlerin hipokampustaki faaliyetlerinin annenin davranışı sonucunda artarak ya da azalarak düzenlendiğini keşfettiler. Bunların çoğu beynin gelişimi ve işleviyle ilgili proteinleri kodluyordu.⁵⁶ Bu farklılıkların çoğu, metiyoninin enjekte edilmesinden sonra kayboluyordu.

Bir başka gen daha çalışkan araştırmacıların ilgisini çekmiştir.⁵⁷ Bu gen, büyük ölçüde otonom sinir sistemini, dolayısıyla da vücudun temel işleyişini yöneten, beynin küçük ama son derece önemli bir bölgesi olan hipotalamusta faaliyet gösterir. Gen bir östrojen reseptörü kodlar ve araştırmacılar bu genin, özellikle yavrulara yoğun ilgiyle bakan dişi sıçanların şefkatli davranışlarıyla bir ilgisi olduğundan şüphelenirler. Dahası haklı da çıkarlar. Araştırmacıların daha önce hipokampusta gözlemledikleri şey, en ince ayrıntısına kadar burada tekrarlanmıştır. İhmalkâr annelerin yavrularında gen güçlüyken, sevgi ve özenle bakılan emsallerinde belirgin biçimde daha az metilasyona uğramıştı. Öte yandan denenmiş ve onaylanmış yavru değişim programları da benzer sonuçları veriyordu. Stres tepkisinde olduğu gibi gelecek nesillere aktarımı sağlayan ne genetik ne de epigenetikti, tam tersine annelerin davranışlarıydı. Annelerin gösterdiği ilgi ve bakım yavruların vücudunda kalıcı fizyolojik değişikliklere yol açan bir epigenetik programlama yaratır, bu da yavruların daha sonra kendi çocuklarına karşı benzer davranışlar göstermelerine sebep olur. Bu davranış onların yavrularında

da uzun süreli epigenetik programlamalar başlatır ve böyle devam edip gider. Yavruların şefkatli davranışı ve “strese verdikleri tepki annelerinin davranış ve tepkilerini yansıtır”.⁵⁸

Doğal olarak akla şu soru gelebilir: İhmalkâr anne sıçanların biyokimyasal reaksiyonlar ve süreçlerde zavallı yavrularını hangi tsunamiden koruduklarına dair acaba en ufak fikirleri var mıdır? Şaşırtıcı cevaba geri döneceğiz.

Herhalde siz de benim gibi hissetmişsinizdir. Kanadalı araştırma grubunun sonuçları o kadar açık ve net ki, basit, siyah çubuk grafiğe şöyle bir bakmak bile insanın tüylerini diken diken etmeye yeter. Son yıllarda basında dolaşan ihmal edilen çocuklarla ilgili korkunç raporlar istemeden gözünüzün önüne gelir. Michael Meaney ve meslektaşlarının 1999 yılında, farelerin annelik davranışının nesilden nesile aktarımıyla ilgili yaptıkları çalışmanın sonunda yazdıkları kısa ve öz cümleler, o sırada onların da aklından benzer şeylerin geçtiğini gösteriyor: “İnsanlarda sosyal, duygusal ve ekonomik bağlamlar ebeveyn ile çocuk arasındaki ilişkinin kalitesini etkiler ve kuşaklar boyunca bir süreklilik gösterebilir. Bu nedenle sıçanlardaki bulgularımız, insanlardaki erken müdahale programlarının önemini anlamakla ilgili olabilir.”⁵⁹

On yıl sonra iyice anlaşıldı ki, bu bulgular insanları sadece “ilgilendirmek” ile kalmıyor, çok daha fazla önem taşıyordu. İnsan anneler bebeklerini yalamazlar, yavrularının kürkleri yoktur, bakım yapmazlar, anne ile meme emen bebeği arasındaki iletişim özünde farklılaşır ve hayvanlardan farklı olarak çok daha uzun bir zaman diliminde gerçekleşir. Babaların da rolü vardır, keza büyükanne ve büyükbabaların da. Buna rağmen sıçanlardan elde edilen araştırma sonuçları, intihar

etmiş insanların beyin dokuları üzerinde, 2009 yılı Şubat'ında yapılan çığır açıcı bir araştırmanın ortaya koyduğu sonucu ayrıntılı bir şekilde öngörüyordu.⁶⁰ Numuneler, nörolojik ve psikiyatrik araştırmalar için beyinleri saklayan Montreal'deki McGill Üniversitesi'ne bağlı Quebec Suicide Brain Bank adlı bir kuruluştan alınmıştı. Bundan önce uygun organ bağışçıları bulmak için uzun bir araştırma yapıldı, daha sonra ölenlerin akrabalarından hipokampusun çıkarılmasına izin almak için çok fazla ikna girişiminde bulunmak gerekti. İzin almakta yaşanan güçlüğün altında, intihar eden kişilerden bazılarının, çocukken çok ağır istismara uğramış olmaları gerçeği yatıyordu.

McGill grubunun intihar araştırmaları yöneticisi Michael Meaney, Moshe Szyf ve Gustavo Turecki dâhil Kanadalı araştırmacılar intihar ettikleri zaman ortalama 35 yaşında olan toplam 36 kişiyi incelediler. İlk grubu, "çocukken istismara uğramış" on iki kişi oluşturuyordu. Burada istismar derken cinsel istismarın yanı sıra, ciddi fiziksel şiddet ve ihmal vakaları da kastediliyordu. Diğer on iki intihar vakası ise böyle istismar geçmişi olmayan kişilerden oluşuyordu. Çocukluğunda istismara uğramamış benzer yaşlardaki on iki kişi kontrol grubu olarak kullanılıyordu, hatta içlerinde aniden "normal" şekilde ölmüş biri de vardı.

Çocuk istismarı buna maruz kalan kişiler için sarsıcı bir deneyimdir ve yaşamlarının ilerleyen yıllarında aşırı kilo, diyabet ve kalp hastalıklarının yanı sıra, özellikle çeşitli şekillerde seyreden psikopatolojik rahatsızlıklar oluşturmak gibi artan bir hastalık riskiyle de ilişkilidir. Bunlar arasında şizofreni, ağır depresyon veya kaygı bozuklukları yer alır, bu rahatsızlıklar sıklıkla vücudun strese verdiği değişen hormonal tepkiyle ilişkilendirilir. Öte yandan bu ruhsal rahatsızlıklar da intihar riskini artırır. Doğal olarak koşullar

ve sonuçlar farklılıklar gösterse de, çoğu, kötü anne sıçanların yuvalarındaki koşulları anımsatmaktadır. Üstelik bu şaşırtıcı bir şey değildir. Çünkü vücudun stres tepkisine yol açan, hipotalamustan başlayan hormonal sinyal zinciri, bu stres tepkisini ayarlayan hipokampustaki reseptör gen ve genin etkinleştirilmesi için gereken transkripsiyon faktörünün bağlanma yeri, işte bunların hepsinin insan memelisinde karşılığı vardır. Kanadalı araştırmacılar, tüm sürecin benzer epigenetik kurallara göre işlediğini artık göstermişlerdi. Transkripsiyon faktörünün bağlanma noktaları yalnızca istismara uğramış insanlarda metil grupları tarafından kapatılmıştı. Onların strese verdikleri tepki herhalde hem yoğun hem de çok şiddetli olmalıydı. Sonuçsa korku, kaygılar ve depresif ruh halleriydi.

Çocuk istismarı kurbanları, doğal nedenlerle ölen kontrol grubundakilerden bariz bir biçimde farklıydılar, taciz geçmişi olmayan intihar edenler için durum böyle değildi. Belirleyici nitelikteki farkı yaratan şey, içinde bulundukları ümitsiz durumun kimi hasta, kimi alkol bağımlısı olan bu insanları kendi yaşamlarına son vermeye itmiş olması gerçeği değildi.⁶¹ Başlarından onlarca yıl önce geçmiş, şiddet, ihmal edilmişlik ve cinsel taciz deneyimiydi.

Neredeyse eş zamanlı olarak Kanada'nın Vancouver şehrinde yapılan bir araştırma gerçekten de çocukların stres tepkilerini olumsuz yönde etkilemek için, aile ortamının bu son derece rahatsız edici biçimlerinin meydana gelmesi gerekmediğini göstermiştir. Depresif ve kaygılı annelerin bebekleri de aynı epigenetik tepkiyi gösterir.⁶²

İstismara uğramış bazı çocukların, anne baba olduklarında kendi çocuklarına nasıl davranacaklarını zihinde canlandırmak için çok fazla hayal gücüne gerek yoktur. Michael Meaney, "Çocuk istismarı ve ihmali için belki de en iyi

belirleyici değer, ebeveynlerin çocukluk çağında yaşadıkları travma hikâyesidir” diyor.⁶³

Biri çıkıp “Ha tamam harika, hayret verici! Artık çocuk istismarının kalıcı hasarlara yol açtığını biliyoruz. Dahası yaşamın her hâlükârda izler bıraktığını da biliyoruz. Bu müt-hiş bilgi için epigenetiğe mi ihtiyacımız vardı?” diye itiraz edebilir.

Elbette yoktur. Epigenetik ne psikolojinin yerini alabilir ne de açıklayabilir. Bu tür travmatik olayların sadece ruhsal değil, aynı zamanda genom düzeyinde bile tespit edilebilen kalıcı fiziksel ve biyokimyasal değişikliklere neden olduğunun kanıtı olan yepyeni bilgiler sağlar. İnsan psikolojisi ve epigenetiği hiç kuşkusuz birbiriyle ilişkili olsa da birinin doğrudan doğruya diğerinin sonucu olduğunu iddia etmez. Vücutla zihin arasında çok sayıda kesişme noktası vardır, yoksa normal ilaçların, psikotropik ilaçların ve bir metil grubu sağlayıcısının sıçanların beynine enjekte edilmesi-nin herhangi bir etkisi olamazdı. Öte yandan, neden bazı insanların hastalanıp diğerlerinin hastalanmadığı önemli bir sorudur.

100 yıldan uzun bir zaman önce Sigmund Freud “Bir Psikoloji Taslağı” adlı eserinde, bilimin bir gün, beynin kendisine özgü işlevlerini keşfedeceğine, “hangi psikolojik ve toplumsal deneyimlerin hastalıklara yakalanmaya yüksek bir yatkınlık sağladığını” bulacağına dair umudunu dile getirmiştir.⁶⁴ Freud’un bu umudu işte şimdi ilk kez gerçekleşecekmiş gibi görünüyor. Epigenetik değişiklikler bunda kilit rol oynar. Kanadalı araştırmacılar, “elde ettikleri verilerin kesinlikle alternatif duyarlılık, güvenlik açığı mekanizma-larını dışlamadığını” vurguluyorlar. Vücudun strese tepkisi

sadece hipokampustaki hormon reseptörlerinden etkilenmez. Ancak epigenetik yardımıyla ilk kez toplumsal deneyimler, beyin işlevleri ve hücrelerdeki moleküler süreçler arasında bir köprü kurulabilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan epigenetik araştırmalar henüz emekleme aşamasındadır. Aslında gelecekte sorulması gereken soru kesinlikle, insanı genlerin mi yoksa çevrenin mi şekillendirdiğinden ziyade, her ikisinin de hangi genetik temelde nasıl birlikte çalıştığı sorusudur.

Burada anlatılan bağlantılar öyle kaçınılmaz ve vahimmiş gibi görünseler de, iyi bir haberi de içerirler. Çünkü epigenetik işaretler esasen tersine çevrilebilirler. Michael Meaney, davranışsal tıbbın geleceğini nasıl gördüğü sorulduğunda, "Sosyal çevre biyolojik sistemlerin olağanüstü etkili bir düzenleyicisi gibi görünüyor. Bu durum, işleyişinde sosyal düzenlemeye tabi olan DNA seviyesine kadar görülebilir. Yani DNA'nın faaliyeti gelişim döneminin tamamını kapsayacak şekilde sosyal olarak belirlenirse, bu aynı zamanda sosyal ve psikolojik müdahalelerle değiştirilebileceği anlamına da gelecektir. Ayrıca bu etkilerin sadece beyindeki süreçlerle sınırlı olması gerektiğini varsaymak için hiçbir neden yoktur. ... Bizler sonunda belki de sosyal müdahalelerin, çok geniş bir değişiklik yelpazesi aracılığıyla, DNA düzeyindeki yapısal değişikliklere varana kadar iyileştirici etkilere yol açabileceğini anlayacağız."⁶⁵ cevabını verir.

Burada –akla doğrudan doğruya şu düşünce geliyor– ellerle uygulanan biyoenerji türü tedavilerden tutun da homeopati tedavisine kadar, tedaviyi uygulayan kişinin yoğun ilgisi ve kendini vakfedişiyle ilişkilendirilen, bazen tüm tıbbi bilgilere kafa tutan bazı alternatif tedavi yöntemlerinin başarılı oluşlarının bir nedeni var mıdır?

Çocuk istismarında, sosyal, duygusal ve ekonomik yoksulluk ve zorluklar, kronik aşırı talepkârlık ve çoğunlukla uyuşturucu bağımlılığı gibi durumlardan oluşan felaket bir karışım, patolojik bir ortamda gelişen son derece patolojik olaylar söz konusudur. Burada bir anlam aramak olanaksızdır.

Kötü anne sıçanların durumunda da elbette bu soru sorulur. Çünkü –epigenetik aşağı, epigenetik yukarı derken– yavrular açısından birçok annenin açıkça zarar verici olan bu davranışının evrimsel olarak kalıcı olduğu nasıl açıklanabilir? Sırf hiçbir zorluğa karşı koyamayan, zarar gören ve dezavantajlı korkak yavrular dünyaya getirdikleri için, kötü annelerin hepsinin çoktan dünyadaki sıçan nüfusundan ayıklanmış olması gerekmez miydi? Uyum başarısı bunun neresinde? Yoksa sonuçta belli koşullar altında korkak biri olmak o kadar da kötü bir şey değil midir?⁶⁶

Yavru sıçanlar doğumdan sonra ilk haftalarını çok tek-düze ve uyarının az olduğu sakin bir ortamda geçirirler. Bağlantılarının sadece kardeşleriyle ve anneleriyle sınırlı olduğu yuvalarında yalıtılmışlık içinde yalnız yaşarlar. Anne büyüyen yavruyla dış dünya arasında tek bağlantı kaynağıdır, bu annenin duygusal ve fiziksel durumunu etkiler. Yiyecek kıtlığı, yırtıcıların oluşturduğu tehdit veya orada yaşayan akrabaları arasındaki hiyerarşik düzende daha aşağı seviyede olma gibi çevresel stres faktörleri annenin gösterdiği ilgi ve bakımda karşılığını bulur.

1990'lı yılların henüz ortalarında maymunlar üzerinde yapılan araştırmalar bunun ne anlama geldiğini açıklığa kavuşturmuştur. Başlıklı şebeklerin (*Macaca radiata*) anne ve çocuk çiftleri, özellikle yiyecek temini konusunda birbirinden farklı üç "ortamda" tutuldular. Her hâlükârda masallardaki çeşmelerinden süt ve bal akan bolluk ve bereket ülkesi ile

karşılaştırılabilecek kadar bolca yiyeceğin olduğu ilk deney ortamına düşen şanslı hayvanlar için yiyeceğe ulaşmak kolaydı. İkinci ortam çeşidinde ise anne maymunlar, kendilerine ve yavrularına yiyecek sağlamak için uzun süre araştırmak ve farklı yöntemler izlemek zorundaydılar. Üçüncü ortam, ilk ikisinin karışımından oluşuyordu, burada maymunlar yiyecek aramanın kolay mı yoksa zor mu olacağını kesinlikle bilmiyorlardı.

İlk başta anne-çocuk davranışlarında hiçbir değişiklik yokken, birkaç ay sonra bu değişti. İkinci senaryonun sorunlu olduğu anlaşıldı. Anne ile çocuk arasındaki çatışmalar arttı, dahası yavru maymunlar korkak ve endişeli olmaya başladılar, anneleriyle sürekli ilişki halinde olmalarına rağmen, annelerinden ayrılan maymun yavrularında gözlemlenen depresyon belirtilerini gösterdiler. Böyle büyüyen maymun yavruları ürkek ve itaatkâr yetişkinler oldular, sosyal oyunlarda diğerleri tarafından dışlandılar. İster sıçanlarda ister maymunlarda olsun, yiyecek elde etmenin zorluğu, annenin stresi, tehlikelerle ve zorluklarla dolu bir ortamda kendini kabul ettirmek ve tutunmak zorunda kalmak gibi nedenlerle annenin gittikçe artan kaygı ve korkusu yavrularına yansır. İnsanlarda da durum farklı değildir. Bilim, anne olan insanların yenidoğan yavrularına karşı davranışlarını etkileyen birçok faktörü tanımlamıştır, ancak bunlardan hiçbirinin annenin kaygı düzeyi kadar etkili olmadığı ortaya konulmuştur.

Buna karşın Michael Meaney, az şefkat gösteren anne sıçanların, bebeklerine yoğun ilgi ve sevgiyle bakan türdeşlerinden daha iyi ya da daha kötü olmadığı tespitini vurguluyor. Onlar sadece farklıdır. Çocukların, annelerin davranışıyla şekillenen karakterlerinin yararlı olup olmadığını tek başına çevre belirler.

Bu şekilde büyüyen yavrular ileride nerede yaşayacaklar? Şu durumda normalde, annelerinin de baş etmek zorunda olduğu aynı ortamdadırlar. Fakat hayatta kalmak için gereken yeterli yiyeceği bulmak zor olduğunda, dört bir yanda yırtıcı hayvanlar ve saldırgan akrabalar pusuda beklerken ve belki de arazi kafa karıştırıcı ve tehlikelerle doluyken, geceleri faaliyet gösteren nispeten savunmasız küçük bir yaratığın saf saf ve korkmadan ortalıkta dolaşması akıl kârı bir iş midir? Tam tersine, her an kaçmaya hazır, dikkatli, uyanık ve sürekli tetikte olması gerekir. Böyle bir ortamda, yeni yerler keşfetmeden ve bilinmedik tehlikelere kendini atmadan önce, tanıdık bir ortamda kalmak ve iki üç katı güvenlik tedbiri almak çok daha güvenlidir. İhmal edilmiş fare yavrularının şefkatsiz annelerinden yaşamlarında edindikleri davranışın uygun olduğu görünmektedir. Biyologların deyişiyle davranışları uyarlanabilir. Bununla birlikte son derece talepkâr bir ortama uyum sağlamanın da bir bedeli vardır. Bu bedel yetişkinlikte belirgin biçimde artan hastalık riski olarak karşımıza çıkar, bir fayda-maliyet meselesidir. Michael Meaney yine de fayda-maliyet hesabı yapmanın işe yarayacağına inanıyor. Çünkü bedel ödeneceği zaman ve hastalık vakti gelip çattığında, zaten kendi çocuklarınız çoktan dünyaya gelmiş olacaktır.

Anne sıçanlar gebeliğin sonlarına doğru yapay strese maruz kaldıklarında, kendilerini bakıma adayan dişilerin ilgi yoğunluğu azalır. Bu durumda davranışları artık kötü annelerinkinden ayırt edilemez ve en azından üçüncü kuşağa kadar aktarılır. Başka bir deyişle: Koşullar özellikle hassas bir durumda sakıncalı yönde değişirse, hayvanlar hemen tepki verirler. Bununla bağlantılı olarak gelen mesaj açıkça şöyledir: Dikkat et, dikkatli olsan iyi edersin. Benim başıma gelenler, sizlerin de başına gelebilir.

İnsanlarda da, güçlü bir stres tepkisi verme eğiliminin faydalı olabileceğine dair ikna edici örnekler vardır. Londra’da, suç oranının yüksek olduğu semtlerde kötü koşullarda büyüyen 63 genç erkeğin yirmi yıldan uzun bir süre yaşantısı takip edildi.⁶⁷ Hangileri bu ortamdan kurtulabilecek, hangileri burayı geride bırakabilecekti? Böylesine suça yönelten bir çevrede pusuda bekleyen sayısız tehlike ve tuzağın en başarılı şekilde etrafından dolaşanlar, gözü pek olanlar değil, bilakis dışlanmış, güçsüz olanlardı. Bunlar utangaç ve korkak davranan, sekiz yaşında hiç arkadaşı olmayan ya da çok az arkadaşı olan ve daha on yaşındayken nevroitik sayılan çocuklardı. Oysa otuz yaşına geldiklerinde temiz bir sabıka kaydı olan iyi birer insandılar ve öbürlerinden farklı olarak aileleri, evleri ve işleri vardı.

O halde şimdi geçmişe dönüp baktığımızda, “ihmal edilmiş”, “korkak” veya “kötü anneler” gibi yargılarda bulunan tüm kavramları silelim. Tıpkı avcı yırtıcıların varlığına karşı kendilerini ve yavrularını kocaman bir koruyucu başlıkla donatan su pireleri gibi, aynı durumda yumurtalarını bırakan kurbağalar gibi, yumurtadan çıkan iribaşların çabucak kaçabilmelerini sağlayan son derece kaslı kuyruklarıyla kayarak çıkmasına benzer şekilde anne sıçanlar da yavrularını günbegün kendilerinin deneyimlediği dünyaya gelmeye hazırlarlar. Başka türlü davranamazlar. Anne sıçanların sergilediği bakım davranışı yuvanın dışında hâkim olan koşullar hakkında bilgiler içerir. Bu davranış gelecek nesillerin genomunda epigenetik bir kayıt şeklinde, gelecekte yaşayacakları ortamın olası durumuna dair bir tahmine dönüşür.

Lütuflar ve Külfetler:

“Tahmine Dayalı Uyarlanabilir Tepki”

Bu gibi düşünceler bizi, öncelikle ülkesi Yeni Zelanda’nın en önde gelen bilim insanlarından biri olan çocuk doktoru

ve perinatoloji uzmanı Peter Gluckman ve İngiliz meslektaşı Mark Hanson'ın temsil ettiği ilginç bir kavrama götürür. Bundan çıkarılabilecek sonuçlar, gelecek açısından büyük endişelere yol açar.⁶⁸

Sayısı gün geçtikçe artan çalışmalar, memeli hayvanların erken gelişim evresinin çeşitli parametreleri ile yetişkinlikte olası epigenetik nedenlere dayanan hastalıkların baş göstermesi arasında bir bağlantı olduğunu kanıtlamaktadır. İnsanlarda bozulan fetal ortam düşük doğum ağırlığına yol açabilir, buna orta ve ileri yaşlardaki yetişkinlikte, gelişmiş ülkelerde salgın boyutlarına ulaşan hastalıklardan, kalp hastalıklarından ve diyabetten muzdarip olma tehlikesi eşlik eder.

İngiliz bilim insanları Nicholas Hales ve David Barker bunu, 1990'ların başında Tutumlu Fenotip Hipotezi (Thrifty Phenotype Hypothesis) ile açıklamaya çalıştılar. Bu hipotez, hamilelikte, fetüsün erken gelişim evresinde annenin yetersiz beslenmesinin fetüsün bu eksiklik durumuyla baş etmesine yardımcı olacak ani metabolik değişikliklere yol açtığını ifade eder. Bu ayarlamaların bedeli, gelişim geriliği, düşük doğum ağırlığı ve yetişkinlikte yüksek hastalık riskidir. Ancak büyümekte olan yavrular daha sonra anne rahmi dışında da bir eksiklik durumuyla karşı karşıya kalırlarsa, yiyecek kıtlığına ayarlanmış metabolizmalarının faydasını görebileceklerdir.

Peter Gluckman ve Mark Hanson, böyle bir insanın doğduktan sonraki yaşamında keyfini sürdüğü faydayı, fetal metabolik değişimin gerçek amacı olarak görüyorlar. Onlara göre, çevresel deneyimlere verilen bu ve buna benzer başka tepkileri, öncelikle fetüse fayda sağlayan bir değişikliğin tesadüfi sonuçları olarak görmektense, çok daha yaygın ve geniş tabanlı bir evrimsel stratejinin parçası olarak görmek çok daha mantıklıdır. Çocuğun tepkisini öngörüye dayanan

uyarlanabilir bir karşılık olarak görüyorlar. Organizmaların bu tepkisinin ayırt edici özelliği, burada verilen örnekte anne rahminde yetersiz beslenme gibi tetikleyici çevresel uyaranlar ile neden olunan değişiklikler sayesinde meydana gelen çok daha gelişmiş bir uyum arasındaki büyük zamansal farktır. Minik birer yavruyken çok az bakım ve ilgi gören yetişkin farelerin yoğun stres karşısında verdikleri tepkide de aynı şey olur. Her iki durumda da gelen uyarı, gelecekte içinde bulunulacak çevrenin durumu hakkında bir öngörüye dönüşür.

Kötü şöhretli göçmen çöl çekirgesi *Schistocerca gregaria*, ancak ciddi bir gecikmeden sonra etkili olan bu uyum sağlama avantajının oldukça etkileyici bir örneğidir.⁶⁹ Normalde ürkek, iyi kamufle olmuş bu kısa kanatlı hayvanlarda nefes kesici, eşi benzeri olmayan bir etkiye yol açan, tetikleyici uyaran basit bir dokunuştur (büyük olasılıkla bunda koku uyaranları da bir rol oynamaktadır). Vücutta bu uyaranın algılandığı yer, kişisel olarak araştırmalarda benim en sevdiğim deney düzeneği kullanılarak Oxford Üniversitesi'nde ortaya çıkarıldı.⁷⁰

Dar, şeffaf bir plastik kap içerisine yerleştirilen bir çekirge, ince bir fırça yardımıyla vücudunun belli bir bölgesinden "mekanik olarak uyarılıyordu". Daha doğrusu dört saatlik zaman dilimi boyunca, her 60 saniyede bir, beş saniyeliğine uyarılıyordu. Sonra sıra bir sonraki hayvana geliyordu. Vücudunun sol yanı, her tarafı, antenleri, başı, ağız kısmındaki yapılar, vücudunun yanları, üç bacağına bütün eklemleri, her biri ayrı ayrı dört saat boyunca gıdıklanıyordu. Yayının orijinalinden, fırçanın bizzat araştırmacılar tarafından mı kullanıldığı yoksa bir makinenin, hani şöyle çekirgeleri belli aralıklarla gıdıklayan bir gıdıklama makinesinin mi işi üstlendiği anlaşılmıyordu. Toplam 170 hayvan bu muamelenin

keyfini çıkardı, bu da 170 çekirgenin dört saat boyunca, yani 4 x 170 toplam 680 saat gıdıklanması anlamına geliyor. İşte bilim budur.

Bu gıdıklama maratonu açık ve net bir sonuca götürüyordu. Fakat fırça uyluk kemiğinin arkasına yöneldiğinde, dönüşüm süreci başlatılıyordu. Daha ileri araştırmalar bunu kesin olarak tanımlıyordu: Aslında uyluğun sadece küçük bir kısmı önemlidir. Nüfus yoğunluğu arttığında, örneğin hayvanlar kaynaklar giderek azaldığında, hâlâ yiyecek bulabildikleri noktalarda kalabalıklar halinde toplandıkları için, arka uyluğun bu nevrallik noktasında türdeşleriyle temasları da artar. Herhangi bir anda, bir damla bardağı taşma noktasına getirir. İlk tepki olarak hayvanlar davranışlarını saatler içerisinde değiştirirler, kaçınmaktansa, artık diğerlerine sokulmaya çalışırlar, bir araya toplanırlar. Öte yandan vücudun dönüşümü daha uzun zaman alır.

Dokunma uyarıları alan çekirgenin gelişim durumu, vücudunda tetiklenen değişikliklerden hiçbir fayda görmez. Fakat hayvan bu artan temasları, gelecekte yaşamı tehdit edecek ciddi bir yiyecek kıtlığının uyarısı olarak yorumlayarak, davranışlarında ve vücudunda radikal değişikliklerle karşılık verir. Birkaç deri değiştirmenin, hatta birkaç neslin ardından, İncil’de sözü edilen bu canavar en sonunda kendisini saran eski kitin zırhından kurtulur, parlak renklerle ve güçlü kanatlarla donatılmış bu canavar, aşırı kalabalıklaştığı alanları terk ederek, milyonlarcası uzak yakın demeden çevredeki yenilebilir her bitki örtüsüne saldırır. Yerleşik formdan görünüşte o kadar farklıdırlar ki, eskiden her ikisi de ayrı türler olarak görülüyordu.

İnsanlarda beslenme ve öngörülen uyumlu yanıtlara dönelim. Nasıl çalışırlar ve etki ederler, nereden başlarlar?

Tek yumurta ikizlerinin vücut ebatları yetişkinliklerinde doğdukları zamankine göre çok daha benzerdir, bu da doğum sonrası büyümedeki farklıların büyük ölçüde genetik koşullarca belirlendiği gerçeğinin bir sonucudur, buna karşın anne karnında henüz fetüsken çevresel etkiler ve bununla birlikte epigenetik çok önemli rol oynar. Fetüs için ortam her şeyden önce anne ve annenin plasentasıdır. İyi beslenmiş ve sağlıklıysa, büyüyen çocuğun da açlıktan ölmemesi gerektiği düşünülür.

Ancak anne yavrusuna ne kadar iyi bakarsa baksın, hem kendisinin hem de yavrusunun hayatını tehlikeye atmadan fetüsün sınırsız büyümesine izin veremez. Çünkü kaldıramayacağı belli bir sınır vardır. Doğum esnasında yavrunun dar pelvise sığması gerekir. Bu yüzden anne fetüsün büyümesini sınırlandırır. Gluckman ve Hanson bu etkinin çok fazla olduğunu açıklığa kavuşturuyorlar. “Annenin pelvisinin şekli fetüsün doğumunu sınırlarsa (ki bu durum insansılar –hominidler– dik yürümeye başladığından beri böyle olmuştur), annenin uyguladığı kısıtlama fetüsün (ve türünün) hayatta kalması açısından çok büyük önem taşır.”⁷¹

Dişi pelvisinin boyutu, vücut büyüklüğüyle yakından ilişkilidir. O halde annelerin iyi ve uygun bir beslenme düzeyini fetüslerine sürekli aktarabilmelerinin yegâne yolu büyümekten geçer. Fakat vücut büyüklüğü çok yavaş değişir. Örneğin Güney Amerika’da, Taş Çağı’ndan bu yana, göz ardı edilebilecek kadar az artmıştır.⁷² Özellikle yaşam koşulları sürekli iyileştiğinde, fetüsün büyümesini sınırlandırmak çok daha kaçınılmaz bir hal alır. Doğumdan sonra fetüsü bekleyen, annenin aksettirdiği dünya görüntüsü, gerçek koşullarla uyumlu olduğunda mecburen daha kötümser olmak zorundadır, aslında mevcut koşullarla annenin sinyalleri arasındaki uçurum ne kadar genişlerse, anne de o kadar iyi beslenir.

Anne özellikle gebeliğin ikinci yarısında, muhtemelen çeşitli epigenetik düzenleyicilere bağlı çalışan metabolizmasını etkileyerek fetüsün aşırı ve yaşamı tehdit edebilecek kadar büyümesini engeller. Bu nedenle doğmamış yavrunun yaşamı anne için uygun koşullarda bile, bolluktan ziyade kıtlıkla tanımlanan, güvensiz bir ortama uygun biçimde şekillenir. Gluckman ve Hanson'a göre bunlar arasında, "dengesiz yağ birikimine yatkınlık, kas kütlelerinin azalması, bazı dokularda düşük damar yoğunluğu ve tıknaz bir vücut şekli oluşumu" bulunur.⁷³

Bu bir anlamda bizim temel fabrikada çıkış ayarımızdır. Bu ayar, atalarımızın elverişsiz koşullarda bile üremeye yetecek kadar besin maddesini hazırda tutmalarını ve iyi zamanlarda ihtiyat amaçlı besin depolamalarını sağlamıştır. Genç yaşta üreme başarısı öncelik taşır, bunun için bedel ödenmesi gereken yaşa zaten neredeyse kimse ulaşmamıştı. Bizler modern refah toplumuna göre değil, avcı ve toplayıcı atalarımızın zorlu koşullarına uygun yaratılmış varlıklarız. Bu durum ortalama ömür 30 ila 40 yıl olduğu sürece iyi gitmiştir.

Annenin fetal büyümeyi sınırlandırması, tahmine dayalı uyarlanabilir tepkiyi ayarlayan kaldıraç ve araçları sağlar. Ayrıca organizmanın tepkisine yol açan sadece aşırılıklar değil, aynı zamanda felaket denecek kadar kötü ve yetersiz beslenmeden tutun da aşırı beslenmeye kadar uzanan yelpazenin tamamıdır. Her durumda anne için geçerli olan koşullar, yavruyu, gelecekteki olası etkilerin alt ve üst sınırının, sağlıklı bir gelişim alanının sınırlarını belirlediği bir yola hazırlar. Ortamdaki değişiklikler bu sınırları aşarsa, bu durum uzun vadede hastalığa yol açar.

Ancak her şey çevresel koşullar gerçekten de öngörüldüğü gibi gelişirse yolunda gidecektir. Herhalde geçmişte

durum genellikle böyle olmalıydı. Pek çok organizmada benzer şekilde öngörülen uyarlanabilir karşılıkların bulunduğu gerçeği, bu tepkiyi verebilme yeteneğinin yüksek bir seçim avantajı sağladığını göstermektedir.

Bu artık 20. ve 21. yüzyıldaki insanlar için geçerli değildir. İlerideki yaşamına dair fetüsün annesinden aldığı oldukça kötümser tahmin ile gerçekte hâkim olan bolluk arasındaki orantısızlık modern sanayi ülkelerinde gittikçe daha belirgin hale geliyor, sözde geliştirmekte olan ülkelerdeki gelişmeler yakından takip ediyor. Yiyeceklerimiz hiç bu kadar besleyici olmamıştı, üstelik onlara ulaşmak için hiç bu kadar az enerji harcamak durumunda kalmamıştık.⁷⁴

Gluckman ve Hanson kendi varsayımlarında ortaya koydukları sorunu şöyle adlandırıyorlardı: Uyumsuzluk (bu aynı zamanda kitaplarının da başlığıydı). Çöl çekirgeleri tahminlerinde yanılrsa bile hem eski yaşam alanlarında hem de gelecektekinde yeterince yiyecek olacaktır ve çekirgelelerin gezgin fenotipleri de boşu boşuna göç edecektir. Enerji israfından başka bir şey değildir. *Homo sapiens*'te sonuçlar çok daha ciddidir. Çocuklar giderek daha da şişmanlıyorlar, öte yandan artan yaşam beklentisi gün geçtikçe daha fazla insanın daha ileri yaşlara ulaşmasını sağlıyor sağlamasına ama bu ileri yaşlarda, metabolizmanın kötümser fabrika ayarlarıyla gerçekte yaşanan bolluk arasında uzun zamandır süregelen çatışma da kronik hastalıklara yol açıyor.

Bu bilgiler ışığında, al yanaklı maymunlar üzerinde yapılan uzun süreli bir çalışmanın⁷⁵ en son sonuçlarının, aşırıya kaçmayan makul bir beslenmenin sağlık üzerinde son derece olumlu etkileri olduğunu doğrulaması pek de şaşırtıcı değildir. Yirmi yıldan uzun bir süre hayvanlar, yüzde 30 düşük kalorili bir beslenmeyle yetinmek zorunda kalmışlardı. Sonunda yetersiz beslenmeleri ortadan kalkmıştı ve mükem-

mel fiziksel yapıları onların kayıplarını ve yoksunluklarını fazlasıyla telafi etmiş olmalıydı. Çünkü yirmi yılın sonunda sınırsız yemek yiyebilen kontrol grubundaki hayvanlardan sadece yarısı hayatta kalırken, diyet uygulanan maymunlarınsa yüzde 80'i hayattaydı. Daha yavaş yaşlanmışlardı, Gluckman ve Hanson'a göre uyumsuzluğun sonucu olarak yaşamı tehdit eden, kalp-damar hastalıkları ve kanser gibi hastalıklar onlarda sadece ciddi bir gecikmeyle ortaya çıkmıştı. Bunun yanı sıra hayvanlar, al yanaklı maymunlarda çok yaygın olan erişkin yaşlarda başlayan diyabet hastalığından tamamen kurtulmuştu.

Tahmine dayalı uyarlanabilir tepkilere yalnızca beslenme koşullarının yol açmadığını son bir örnek göstermektedir. İnsan yavrularının doğumdan kısa süre sonra hassas bir evrede yaşadıkları sıcaklık tecrübesi, belli sinir bağlantılarının etkinleştirdiği ter bezlerinin sayısını belirler. Bebekler için terleme yeteneği çok da önemli değildir, vücut hacmine oranla ter bezlerinin yüzeyi yetişkinlerinkine göre daha büyük olduğu için bebekler kolay ısı kaybederler. Ancak salgı bezleri envanteri bir kere oluşturulduğunda ömür boyu devam eder ve tahmine dayalı uyarlanabilir tepkiye uygun şekilde, gerçek etkisini yalnızca çok yoğun terleyen yetişkinlerde gösterir. Soğuk iklimde doğup büyüyen ama sonradan tropikal iklimde yaşamak durumunda kalan insanlarda bu nedenle kalp krizi riski daha yüksektir.

Kontrol Dışı: Kanser

Peter Gluckman ve Mark Hanson, *Mismatch* (Uyumsuzluk)¹ adlı kitaplarında, “Bizim görüşümüze göre, biyolojide meydana gelen epigenetik devrimin, DNA analizinden kaynaklanan ve insan genomunun dizilenmesiyle doruk noktasına ulaşan köklü değişiklikler kadar önemli olduğu anlaşılabacaktır” diye yazıyorlar. “Tıbbi açıdan çok daha geniş kapsamlı sonuçlar ortaya çıkabilir.”

Berlin’in en büyük turist kalabalığının ortasında, Oranienburger Straße ile Hackeschem Markt arasında ve müzelerin bulunduğu Museuminsel’e (Müze Adası) sadece birkaç adım uzaklıkta, bu görüşü paylaşan bir düzine insan çalışıyor. Yoldan geçen biri olarak insan, bu civarda pek çok şeyle, ateş yutanlarla, sabun köpüğü sihirbazlarıyla, zanaatkârlarla, müşteri arayan çekici genç bayanlarla, özellikle kafeler ve barlarla, mağazalarla, sanat galerileriyle ve bolca kültürle karşılaşmayı bekleyebilir, fakat insanlığın en büyük belalarından biriyle savaşıarak para kazanmak isteyen, modern bir biyoteknoloji kuruluşuyla karşılaşmayı kesinlikle beklemez.

Genç şirket ilk yıllarını Kastanienallee’deki Prenzlauer Berg’de geçirdi. O zamanlar pek popüler değildi. Günümüzde burada, Berlin’in en kısa caddelerinden biri olan Kleine

Präsidentenstraße’de bulunuyor. Berlin Duvarı yıkıldıktan sonra inşa edilen, şirketin üç katını kiralayarak laboratuvar, çalışma ve toplantı odalarına dönüştürdüğü ev hiç de dikkat çekici değil. Şirketin varlığına delalet eden bir ışıklı tabela filan yok, sadece giriş kapısının hemen yanına sıradan, basit bir metal tabela asılmış. Konuya aşina olanlar burada neyle uğraşıldığını bilsin diye, Peter Gluckman, Mark Hanson ve başka bilim insanlarının çok şey beklediği bilimin adı derhal şirkete verildi: Epigenomics AG (Epigenomik A. Ş.).

Epigenomics şirketinin üst düzey yöneticisi olarak bilinen Dr. Achim Plum, “Burada çok uzun saatler çalışılır” diyor. Saatlerce çalışmanın ardından nihayet kapıdan dışarı çıktığınızda, kendinizi birçok zavallı meslektaşınız gibi, adeta ne olduğu belirsiz, şehrin dışında terk edilmiş köhne herhangi bir teknoloji parkında değil, Alman başkentinde karmaşanın göbeğinde bulursunuz. Çalışanların motivasyonu açısından bu son derece önemlidir.

Epigenomics, 1998 yılında, biyoteknoloji alanında art arda mantar gibi yeni şirketlerin açıldığı altın çağda, Berlin-Dahlem’deki Max Planck Moleküler Genetik Enstitüsü’nün eski bir çalışanı olan Alexander Olek tarafından kuruldu. Olek yıllar önce şirketten ayrılmış, şimdi bambaşka işlerden para kazanıyor. Öte yandan Epigenomics günümüzde varlığını koruyor ve 2009 yılı için planlanan ^mSEPT, Tespit Testi’ni piyasaya sürerek ilk kez kâr elde etmek istiyor. DNA metilasyonunu analiz etmekte çoktandır kullanılan bir tekniği daha da geliştirerek kanser hastalıklarının teşhisinde kullanılır hale getirmek isteyen Alexander Olek’in ortaya attığı iş fikri çok yakında bir başarı hikâyesine dönüşebilir. Robert Koch Enstitüsü’nün değerlendirmelerine göre sadece Almanya’da her yıl yaklaşık 70.000 kişinin kolon kanseri olduğu düşünüldüğünde, Epigenomics’in çokça tebrik edilmesi gerekir.

Bu insanların çoğu sigorta şirketlerinin ödediği tedbir amaçlı kolonoskopiye, şu kötü şöhretli bağırsak görüntülenmesi işlemini ya hiç yaptırmamış ya da çok geç yaptırmışlardır. Belki ağrı ve acıdan, belki insanın canını sıkan küçük düşürücü bulunan prosedüründen, belki de bağırsaktan ittirilerek geçirilecek metrelerce uzunluktaki hortumdan korkuyorlardı. Tabii arkadaşları müshil etkisi yaratan içeceğin tadının ne kadar iğrenç olduğunu, ilacı geceleyin yatmadan önce mümkünse bizzat kendisinin çalkalayıp hazırlaması gerektiğini, sonra da doktorun daha net görüntü elde edebilmesi için bir litre kadar içmesi gerektiğini söylemiş olabilirler. Bunun yanı sıra görünmez bağırsak kanamasını saptayan dışkı testleri de her türlü gizli tehlikeyi barındırır. Unutulabilir, yanlış yere konabilir ya da doktora hiç teslim edilmeyebilir. Peki ya bağırsak içeriğinizin suda kayboluverdiği şu modern tuvaletlerden birine sahipseniz ne olacak? Achim Plum, “Bunlar kolon kanseri taraması için gerçekten birer sorundur” diyerek gülüyor. Her şey planlandığı gibi giderse gelecekte sadece aile doktorunuza bir kan örneği vermeniz yeterli olacaktır, ^mSEPT₂ tarama testi bunu mümkün kılacaktır. Kan alma işini biliyorsunuz. Buna zaten alışkınsınız.

Şimdiye kadar, kamu araştırma fonlarını bir çırpıda yutan neredeyse her büyük biyomedikal hamle, kanser hücrelerinin oluşumu ve gelişimi hakkında yeni bilgiler edinme umuduyla ortaya çıkıyordu. İnsan genom projesinin insanlar tarafından olumlu karşılanması için, projenin, herkesin hayalini kurduğu sağlıklı ve uzun bir yaşamla başarılı bir şekilde ilişkilendirilmesi çok önemliydi (bkz. 3. Bölüm).

On yıl önce büyük gürültüyle ortaya çıkan araştırmacıların, bu konuya sırf böylesine benzersiz etkisinden dolayı

ve kimse, dünyanın başına bela olan kanser probleminin çözümünü adi bir cimrilik yüzünden engellemiş olmakla, en azından siyaseten, suçlanmak istemediği için öncelik verdiklerini ima etmek kesinlikle haksızlık olurdu. Kanser korkunç bir hastalıktır, Almanya'da ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alır. Tek başına hücrelerin genomunda başladığından, tedavi yöntemleri düşünülmeden önce, onunla birlikte işleyen temel süreçlerin anlaşılması gerekir. Araştırmacılar, o zamanlar kanser sözcüğünü İnsan Genomu Projesi bağlamında kullandıklarında, esasen klasik temel araştırmayla ilgili olmasına ve sözcük kulağa pek de çekici gelmemesine rağmen, bu bakımdan kesinlikle haklı çıkmışlardır.

Araştırmacılar, edinilen bilgiler tıbbi olarak uygulamaya geçirilinceye dek, gereken süre hakkında sessiz kaldılar. Bunu kendileri de bilmiyorlardı, dahası belirsiz ifadeler ya da belki on yıllarla değil de daha kısa diyebileceğimiz yıllarla ölçülebilecek bir zaman diliminde, halkın tepkisi kesinlikle daha kontrollü ve temkinli bir şekilde bertaraf edilmiş olacaktı. Kaldı ki o zamanın önde gelen bilim insanlarının günümüzdeki sözleri, gözleri önüne serilen hücrenin iç dünyasının ve işleyişinin inanılmaz karmaşıklığı karşısında son derece şaşırdıklarını gösteriyor. O sıralar kullanılan ve medya aracılığıyla iletilen basit gen merkezli kavramlar, günümüzde hâlâ büyük bir hayal olarak duruyorlar.

Genom sonrası çağın şu anda en hararetli konusu olan epigenetik araştırmanın kahramanları, bunu şimdi de başka türlü yapmıyorlar. Epigenetik konusunda çıkmış hemen hemen hiçbir yayın, bu bilimin kanser hastalıklarının anlaşılmasına ve tedavisine sağlayabileceği katkıların, ne kadar büyük ve umut verici olduğuna dair hiçbir bilgi içermez. Epigenetikçilerin kendilerine güvenmeleri için on ya da yirmi yıl önceki meslektaşlarından gerçekten daha fazla nedenleri

mi vardır, yoksa burada da yalnızca araştırma desteğinin peşinden mi sürükleniyorlar? Bir kez daha aynı zokayı mı yutuyoruz?

Epigenomics'in kurumsal gelişimden sorumlu kıdemli başkan yardımcısı ve aynı zamanda genetikçi Achim Plum gülümsüyor. Renanya doğumlu biri olarak kanser sözcüğünü farklı bir vurguyla söylüyordu. Bu nedenle kulağa sanki daha az tehlikeliymiş gibi geliyordu. "Topluluk, araştırma alanı, insanlardan bu kullanımı kaynak almalarını istiyordu, yani öyle ya da böyle uydurulmuştu. İnsan Genomu Projesi'nde bu çok belirgindi, çünkü DNA dizilimini bilmek kanser araştırmalarını kesinlikle kolaylaştırıyordu, ancak kendi başına cevaplar vermekten uzaktı. Her ne kadar proje çok saldırganca bu köşeye sıkıştırılmaya çalışılsa da, bir yatkınlığa sebep olan birkaç gen varyantı dışında, DNA dizilimi tümör oluşumuna dair işe yarar hiçbir bilgi sağlamaz. Bu durum günümüzde çalışmayı kolaylaştırmış ve hızlandırmış olsa da İnsan Genomu Projesi'nden asla herhangi bir cevap beklenemez."²

Hiç beklenemez miydi? Bu akıldan çıkarılmaması gereken bir derstir. Elbette projeye dâhil olanlar o zamanlar kamusal finans kaynaklarını yöneten kişilerin karşısına çıkıp şöyle diyemezdi: "Lütfen bize vergi paralarınızdan bir iki milyar verin. Gerçi bu ilk başta kanser araştırması için çok büyük bir fayda sağlamayacak, ama bir sürü güzel, yeni veri elde edeceğiz. Böylece yıllarca oyalanıp sizleri rahat bırakabileceğiz." Hayır, böyle bir şey kimseden talep edilemezdi. Fakat biraz daha dürüst olunamaz mıydı? Daha dürüstçe, daha bilimsel bir şekilde tartışılmaz mıydı?

Achim Plum, "Bunun epigenetikte farklı olduğunu düşünüyorum, çünkü doğrudan doğruya işlevsel bir bağlantı var" diyordu. "Tümörler, yalnızca kanser bölgesinde meydana

gelen, az çok rastgele birbirini izleyen genetik değişikliklerden kaynaklanır”, yani somatik mutasyonlardan oluşur. Kanser çok erken evresinde sadece bir veya birkaç hücreyi etkiler, bu nedenle yalnızca DNA dizilimi esnasında, tam da doğru hücreler yakalandığında ya da daha ileri evrelerde tümör dokusu incelendiğinde bulunabilir. İkincisi elbette büyük çaplı bir şeydir, ancak İnsan Genomu Projesi’nin konusu değildi. Achim Plum, “Ayrıca bunlar epigenetik değişikliklerle ortaya çıkar. Örneğin büyümeyi kontrol etmek için etkinleştirilmesi gereken genler, birdenbire DNA metilasyonu ile kapatılır. Bir kanser hücresinde aniden susturulan çok sayıda gen aslında tümör baskılayıcı genlerdir. Epigenetik araştırmada biz, dizilim bilgilerine ve dizilime değil, bilakis çevre bilgisi bağlamında meydana gelen değişikliklerin organizma tarafından yorumlanışına bakarız” demektedir. İşte organizmanın bu yorumu, yani verdiği tepki hastalıklı bir duruma yol açar.

Epigenomics, kanser araştırmalarıyla epigenetiği bir araya getiren tek şirket değildir, fakat, Achim Plum’a göre kesinlikle metilasyonda en büyük patent portföyüne sahip şirkettir.

Geldiğimiz bu noktada her şeyden önce, “kanser geni” sözcüğünün abartılı kullanımıyla ortaya çıkan, çok yaygın bir yanlış anlamayı açıklığa kavuşturmak gerekir. “Yeni bir göğüs kanseri geni keşfedildi” gibi cümleler sık sık gazete haberlerinde okunuyordu ve hâlâ okunmaktadır, ayrıca şu anda gerçekten de yeterince çöp barındıran genomumuz, adeta kansere neden olan çeşitli genler şeklinde kendi yok oluşunu içerdieği izlenimini veriyor. Bununla birlikte kanser genleri, tıpkı histon genlerinin (transkripsiyon ve translasyon yoluyla) histon ya da globin genlerinin kırmızı kan

pigmentimizin (hemoglobininin) parçalarını üretmesi gibi yegâne varlık sebebi kanser üretmek olan genler değildir. Organizmanın belirli, hassas görev alanlarında genellikle itirazsız hizmet eden genler, aslında kanser oluşumunu kolaylaştıran varyantlarda da ortaya çıkabilir. Bu hassas alanlar özellikle hücre döngüsünün kontrolüyle ilgilidir, dolayısıyla büyüme ve hücre bölünmesiyle, DNA'nın kopyalanmasıyla, bunu takiben kalite kontrolü ve gerektiğinde alınabilecek onarım önlemleriyle bağlantılıdır. Bunlara ek olarak, hücreler genetik yapının ağır hasarlarını artık düzeltemediklerinde, başka şeylerin yanı sıra faaliyete geçirilen, bir tür dâhili intihar programı olan apoptoz mekanizması devreye girer. Protein kodlayan binlerce genimizin bu süreçlere katıldığı tahmin edilmektedir.

Normalde bir dokuda susturulmuş genlerin etkinleştirilmesi kansere yol açıyorsa, burada protoonkogenlerin varlığı söz konusudur. Protoonkogenler, etkin hale getirildiklerinde onkogenlere dönüşürler. Tersine, tümör baskılayıcı genler de, kapatılmalarıyla birlikte tıbbi açıdan tehlikeli bir durum yaratırlar.³ Yıllardır bu genleri potansiyel saatli bombalara dönüştüren değişikliklerin araştırılması neredeyse tamamen gen dizilimine odaklanmıştır.⁴ Gen dizilimi, bir dokunun bazı hücrelerinde, özellikle nokta mutasyonlarıyla kromozom parçalarının tamamının yer değiştirmesi ya da ortadan kalkması (silinmesi) veya başka küçük genetik felaketler olması sonucu değişir.

Bununla birlikte son yıllarda gerek Epigenomics gerekse bu kitap için son derece önemli olan, epigenetik değişikliklerin kanser oluşumuna büyük ölçüde katkı sağladığı görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır. Bugünün bakış açısından, bu gerçek pek de şaşırtıcı gelmez, çünkü böylesine karmaşık bir düzenleyici ağın içine yerleştirilmiş tüm güvenlik

önlemlerine rağmen, özellikle de çevresel etkiler söz konusu olduğunda bazen bir şeyler ters gidebilir. Kanser öncelikle yaşlı insanların hastalığıdır, öyle ki yaşlılık epigenetik işleyişi giderek daha çok bozar.

Genlerin metilasyonunun kanser oluşumuyla ilgili olabileceği düşüncesi yeni bir düşünce değildir. Bu doğrultudaki görüşler tam da 1960'larda, DNA metilasyonunun keşfinden kısa süre sonra ifade edilmeye başlandı.⁵ Epigenetik mekanizmalarla kanser arasındaki bağlantı (ve diğer hastalıklar, özellikle de psikiyatrik hastalıklar arasındaki bağlantı), hatta epigenetik kavramının neredeyse hiç kullanılmadığı bir zamanda bile, onlarca yıldır araştırma sahasında değişmeyen konudur.

Buna karşın DNA bölümlerinin dizilenmesi gibi, epigenetik işaretlerin analizi de çoktandır, son derece zahmetli ve zaman alıcı bir iş olmuştur. Salyangoz hızında ilerlenmiştir. Ancak teknik ve yöntemsel koşullar iyileştirildiğinde epigenetik kanser araştırması da hız kazandı, ayrıca kanser hücrelerinin tek tük epigenetik tuhafliklarının giderek artan sayısına bakılarak büyük resim görülmeye başlandı.

Tipik bir kanser hücresinin en göze çarpan epigenetik özelliği, genom çapında belirgin bir düşük metilasyondur.⁶ Sağlıklı hücrelere kıyasla, metil grupları öncelikle sayısız tekrarlarla karakterize edilen hareketli genetik elemanlardan ve aynı zamanda kodlama dizilerinden yoksundur. Metil gruplarındaki bu eksiklik, kanser süreci ilerledikçe giderek daha belirginleşir.

Genom çapındaki bu besin yetersizliğinin, kanser oluşumunun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz kesin olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Her hâlükârda metil gruplarının kaybı, kromozomların kararsızlığına ve transpozonların etkinleştirilmesine katkı sağlar, bu süreçler, bilindik çekirdek

yapılarının parçalanmasıyla sonuçlanır. Eğer fareler, hücre bölünmesi esnasında DNA metilasyonunu sağlam ve güvenli bir şekilde yavru hücrelerine aktarma yeteneğinden yoksun bırakılırsa, hayvanlar dört ila sekiz aylıkken, hızla ölüme yol açan agresif bir lenf dokusu kanseri geliştirir, bu aynı zamanda metilasyonun en azından belli kanser türlerinde aktif rol oynadığının güçlü bir göstergesidir.⁷

DNA metilasyonu gerçi kanser hücrelerinde genom çapında kaybolursa da genellikle tümör baskılayıcı genlerle ilişkilendirilen ve normalde metilasyona uğramayan CpG adacıklarında (bkz. 5. Bölüm) belirgin bir şekilde artar. Önde gelen kanser araştırmacılarından biri olan İspanyol Manel Esteller,⁸ “Her tümör tipine, kendine özgü tanımlayıcı bir DNA hipermetilasyonu atanabileceğini” yazar, yani sağlıklı hücrelere kıyasla, tek bir tümör içerisinde 100 ila 400 CpG adacığı içerebilen aşırı metilasyona uğramış dizilerin karakteristik örüntüsü seçilip ayrılabilir. Epigenomics’in kalınbağırsak kanserinin erken teşhisi için geliştirdiği test, kanser hücrelerinde metillenmiş sitozin-guanin dizilerinin böyle bir birikimini hedefler.

Tümör oluşumu ilerledikçe histon kuyruklarında da değişiklikler birikir. Epigenetik düzenleyici yapının tamamı kontrolden çıkmaya başlar. Genetik mutasyonlar da buna katkı sağlar ve epigenetik olarak etkili enzimler için genlere zarar verir. Hücre, temel süreçler üzerindeki kontrolünü giderek kaybeder. Felaket doğal seyrinde devam eder.

Hasta organizmayla ilgilenen birinin sağlıklı vücut koşullarını bilmesi gerekir. 2003 yılında, şu sonu -om’la biten genom, proteom, metilom, hipermetilom gibi daha pek çok sözcüğün kullanımının zirve yaptığı zamanlarda, Epigenomics ve

genom araştırmalarında dünya çapında en önemli kuruluşlardan biri olan İngiliz Wellcome Trust Sanger Institute bu nedenle, İnsan Epigenom Projesi'ni (ilerleyen bölümlerde İEP diye anılacaktır) [Human Epigenome Project (HEP)] başlattılar. Paris'teki Centre National de Génotypage'den Fransız bilim insanları da çalışmada yer alıyorlardı. Ortak bir pilot projenin ardından varılan anlaşmanın son derece iddialı hedefi, sadece beş yıl içinde, "insan genlerinin ve dokularının tamamında genom boyunca DNA metilasyon örüntülerini tanımlamayı, kataloglamayı ve yorumlamayı" öngörüyordu.⁹

Bu da çok çalışmak anlamına geliyordu. Bir insanın yalnızca bir tane genomu olmasına karşın birçok epigenomu vardır. İEP araştırmacıları kendilerini metilasyonla sınırlamak isteseler de, epigenetik yapıların doğası gereği, hücre epigenomu –yani epigenetik işaretilerin tamamı– hücre tipine, dokuya, hastalığa, cinsiyete ve yaşa göre değişir. Bu yüzden tamamı, ancak ciddi bir otomatikleşmeyle üstesinden gelinebilecek olağanüstü büyüklükte bir programdır.

Achim Plum, "Böyle bir proje o vakitler, tam da zamana uyuyordu" diyor. "Ne kadar büyük olursa o kadar iyiydi." Vurgulandığı gibi aşırı büyük olduğu anlaşılacaktı. Gerek ortam gerekse para ancak ilk hedef için, 2006 yılında Epigenomics adına *Nature Genetics* adlı bilim dergisinde yayımlanan 6, 20 ve 22 numaralı insan kromozomlarına dair bir analiz için yeterliydi, yine de 27 bilim insanından oluşan bir ekipteki ilk yazara müthiş bir prestij sağlamıştı.¹⁰

"Bunların yanı sıra inanılmaz çok şey öğrendik" diyen Achim Plum'ın sesinde bir nebze de olsa üzüntü seziliyordu. Bir epigenom fikri de ABD'de hayata geçirilmişti, ancak Berlin'de bu projenin küçük bir biyoteknoloji şirketinin boyunu aşan çok büyük bir iş olduğunun anlaşılması gerekiyordu ve o andan itibaren şirketin ana uğraş alanı, kanserin mole-

küler olarak erken teşhisi için gereken yöntemlerin geliştirilmesi ve sağlanmasıyla sınırlandı.

Kolon kanseri projesi en ileri aşamadadır, belirli bir testin, aynı şekilde şu sözü edilen ^mSEPT, tespit testinin piyasaya sürülmesi çok yakındır. Bunu akciğer ve prostat kanserinin tespiti için geliştirilen yeni teşhis yöntemleri izleyecektir. Önümüzdeki güneş gözlüklü turist kalabalığı Hackeschen Höfe'den geçerken Achim Plum kolon kanserinin erken teşhisinin gizli tehlikelerini ve kötü yönlerini açıklıyordu.

“Bir tümör kana DNA salıyor, bunun nedenini gerçekten anlamış değiliz. Kusur: Bu DNA'yı bulmak zordur.” Ayrıca tümöre özgü mutasyonlar da araştırılabilir, ancak bu mutasyonlar çoğu kanser türünde çok heterojendir. Hücre dejenerasyonuna sebep olan yollar korkunç çeşitliliktedir. Bütün varyasyon aralığını yakalamak ve makul ölçüde güvenilir bir ifadeye ulaşmak için, çok fazla mutasyonun aynı anda aranması gerekir. Epigenomics'in kullandığı Septin-9 geni, bağırsak tümörlerinin yüzde 90'ından fazlasında metillendiği, buna karşın sağlıklı dokularda neredeyse hiç bulunmadığı için, metillenmiş belli genlerin araştırılması moleküler teşhisi önemli ölçüde basitleştirir. Genin kolon kanseri oluşumuna tam olarak nasıl dâhil olduğu, bu arada o kadar önemli değildir. Belirleyici olan, tümörün bütün evrelerinde ve bulunduğu her konumda, kanser oluşumu ile genin metillenmiş şekli arasındaki güçlü bağıntıdır. Septin 9 bilim insanlarının dilinde bir biyo-belirteçtir ve gerçekten de çok iyi bir belirteçtir. Onun tanımlanmış olması, kurumun bizzat geliştirdiği bütün teknik numaraların yanı sıra Epigenomics'in en önemli sermayesidir. Şirket yıllar süren bilimsel çalışmaların ardından tam da epigenetik işaretleyicileri araştırması için en iyi şekilde donatılmıştır.

Şimdi tek yapılması gereken metilasyona uğramış geni bulmaktır. Diğer hücreler de kana DNA salar. Mesele, her ne sebeple olursa olsun kan plazmasına karışmış tek tek genom kopyalarının ve en küçük miktarların tespit edilmesi meselesidir. Artık piyasaya çıkmaya hazır olan ürünün yaptığı tam da budur. Tümörlerin yüzde 70'ini tanımaktadır. Yaygın şekilde kullanılan basit dışkı testlerinde bu tespit oranı yüzde 30 ila 40'tır.

Achim Plum, testin, cerrahi müdahale gerektirmeyen dışkıya dayalı en iyi yöntemler kadar verimli çalıştığını belirtiyor. "Ama işte biz kanda konumu görüyoruz. Kanser taramasında temel sorun bu testi insanların yapmamasıdır. Tarama işlemine dâhil olmuyorsunuz."

Almanya'da kolon kanseri için erken tanı konulması beklenen elli yaşının üzerindeki insanlardan sadece yüzde 20'sine basit dışkı testi yapılmaktadır. Elli beş yaşın üzerindekiilere önerilen kolonoskopi sayıları tam bir felakettir. Hedef kitlesinin ancak yüzde üçü her yıl ücretsiz tekliften yararlanmaktadır. Achim Plum, testin kolonoskopinin yerini almasının beklenemeyeceğini belirtiyor. "Doğru yapıldığı takdirde, neredeyse mükemmel bir teşhis yöntemidir. Şu anda dışkı testi yaptıran aynı sayıdaki insan, bizim kan testimizi kullanmaya razı olsaydı, ölüm oranı üzerindeki etkisi inanılmaz olurdu, kolon kanserinin erken teşhisinde atılan dev bir adım olurdu" diyor. Başlarda bu testlerin parasını insanların kendi cebinden ödemesi gerekecektir. Maliyeti aşağı yukarı şık bir kot pantolon fiyatı kadar olacaktır, elde edilen sonuçların güncelliği ve etkisi göz önüne alındığında, bu ortalama geliri olan insanların da karşılayabileceği bir rakam olmalıdır. Sağlık sigortası şirketlerinin hizmet kataloglarına testi eklemesi uzun zaman alabilir.

Epigenetiğin bir başka olası uygulama alanı, hastalığın daha ilerideki seyrinin tahmin edilmesi ve tümörlerin belli ilaçlara ne kadar iyi cevap vereceğinin öngörülmesiyle ilgilidir, bu tam da her hastaya uygun, ayrı hazırlanmış, özelleştirilmiş ilaç uygulamasına doğru atılan bir adımdır. Öyle ki akciğer, bağırsak ve beyin tümörlerindeki belirli baskılayıcı genlerin aşırı metilasyonu, hasta için yürütülen çok kötü tahminle ilişkilidir, kişiye özel durumda, acıyı gereksiz yere artırıp uzatacak başka tıbbi önlemlerin uygulanmasına karşı çıkacaktır. Buna karşın diğer genlerin metilasyon durumu belli kemoteraplere verilen olumlu karşılıkla ilişkilendirilir. Her iki durumda da tedavi eden doktorlar, somut bir başka kanser vakasında nasıl davranılması gerektiğine dair karar vermelerini kolaylaştıran önemli ilave yardımlar alırlar.

Erken teşhis, tanı ve hastalığın seyrini tahmin etme (tıp dilinde söylersek prognoz) önemli olmasına önemlidir, ancak epigenetikçiler yöntemlerinin tedavi amaçlı kullanılmasını da hayal ederler. Epigenetik işaretler tersine çevrilebilir işaretlerdir, ciddi manada değişmiş kanser hücrelerinde bile tersine çevrilebilir. Son derece iyi bir ekip¹¹ bunu 2004 yılında, etkileyici bir şekilde fareler üzerinde gösterdi. Araştırmacılar lösemi, lenfoid doku ve meme kanseri hücrelerinden hücre çekirdeklerini, çekirdeği çıkarılmış sağlıklı yumurta hücrelerine naklettiler ve genetik yapılarının şüphe duyulan niteliğine rağmen, yapay olarak büyük başarıyla birleştirilen hücreler ilk bölünmelerini tamamlayarak normal blastosistler ürettiler. Bir defada çok sayıda farklı hücre tipi üretebilecek embriyonik kök hücreler elde edilebildi. Nakledilen hücre çekirdeklerinde sayısız yanlış epigenetik işaret şeklinde bulunan ölümcül kanser silinmiş gibi görünüyordu. Bu, adeta bir epigenetik yeniden programlama, bir gençlik pınarıydı.

Ama ne yazık ki dikkat çekici deneyin sonu mutlu bitmedi. Araştırmacılar bu kök hücreleri aynen başka blastosistlere enjekte ederek kimeralar ürettiler, mozaik de denilebilecek, iki bireyin hücrelerinin birleşmesiyle oluşan hayvanlar yaratıldılar. Bu melez yaratıkların on iki tanesi erişkin yaşlara ulaştı. Ve hepsinde de asıl oluşumlardan çok daha kötü huylu bir kanser türü gelişti. Kanser tamamıyla epigenetik ve genetik değişikliklerin sonucudur. Epigenetik değişiklikler açıkça geri döndürülebilir değişikliklerdir, en azından erken embriyonik gelişim evresinde başlayan ya da bu evreyle ilişkili olanlar geri alınabilir, ancak DNA diziliminde ortaya çıkan karmaşa kalır.

Gerçekten de epigenetik olarak etkili ilaçlar günümüzde, etkisiz hale getirilmiş tümör baskılayıcı genleri tekrar canlandırabilir.¹² Achim Plum, “aslında demetilasyona neden olan, deyim yerindeyse etki mekanizması olarak iş gören, onaylanmış kanser ilaçları olduğunu” belirtiyor. “Bu ilaçlar, metilasyonun hücre oluşumundan hücre oluşumuna kadar devam etmesini sağlayan metiltransferazları engellerler. Bir metilasyon kaybı olur. Böylece kanser hücresi apoptoza [yani programlanmış hücre ölümüne] yönlendirilir.”

Ben, “Ama bu demetilasyon genom çapında oluyor değil mi?” diye itiraz ediyorum.

“Kesinlikle. İşte burada işler zorlaşıyor.”

Histon değiştirici enzimleri hedef alan yeni nesil etken maddeler¹³ kaçınılmaz olarak tepelerine balyoz gibi inecektir.

Hayal edilen şey elbette, sadece tek tek seçilmiş genlerin epigenomuna isabet eden kullanımlardı. Oysa şimdiye dek bunun nasıl başarılabileceğini veya genel olarak herhangi bir zamanda yapıp yapılamayacağını kimse bilmiyordu. O zamana kadar, ağır vakalarda, ciddi yan etkilere razı olmak koşuluyla sadece yıkıcı etken maddeler kullanılmaya devam

eder. Bu tür etken maddelerin kısa süreli kullanımı, kanser hastalarında gerçekten yalnızca hayat kurtarıcı ise haklı görülebilir.¹⁴

Epigenetik araştırmaların deneyimli öncüsü Emma Whitelaw, abartılı beklentilere karşı uyarıyor: "Tıbbi tedavilerin, yaşam boyu geçirilen epigenetik lezyonları onarmak için DNA metilasyonunun ve histon modifikasyonlarının tersine çevrilebilir yapısından yararlanılabileceği tartışıldı. Kesinlikle insan sağlığı açısından potansiyel faydaları bilimsel olarak araştırılmaya değerdir, ancak verdiği sözü henüz yerine getirememiş olan gen tedavisinde olduğu gibi, ne kadar sürebileceği konusunda şüphe duymaya devam edilmelidir."¹⁵

14.

Güzel Kalçalar: RNA Dünyası

Aşağıdaki hikâye et ve para hakkındadır. ABD'nin Oklahoma eyaletinde yaşayan bir çiftçi kendisini dolar içinde yüzerken görmüştü, 1983 yılında çiftliğinde dünyaya gelen alışılmadık tipte koçu yoksa neden "Solid Gold" (Som Altın) diye adlandırırsın? Onu görünce kuzu eti seven birinin ağzı kesin sulanmıştır. Solid Gold'un kalçaları o kadar kaslıydı ki, normal hayvanlar sanki yetersiz beslenmiş gibi duruyordu. Çiftçi kârlı bir iş olduğunu sezmişti, fakat olağanüstü koçunu çiftleştirmeye başladığında, hayal kırıklığına uğradı. Çünkü şöhret ve zenginlik vaat eden bu yeni özellik, öylesine karmaşık bir kalıtsal seyir izlemişti ki çiftçi kısa süre sonra umutları suya düşünce uzmanlara akıl danıştı. "Solid Gold" araştırmacılara çok sıradan görüldüğü için, onun alışılmadık özelliğine Callipyge adını verdiler. Kulağa bir Yunan tanrısının adıymış gibi gelen sözcük, basitçe güzel kalçalar anlamına gelir.

İlk başta her şey oldukça mükemmel gitti. "Solid Gold" normal dişi koyunlarla melezlendi, yavrularının neredeyse yarısı ister dişi ister erkek olsun, tıpkı babalarınınkine benzeyen gösterişli kalçalar geliştirdi. Neyse ki her şey, klasik bir baskın soyaçekim eseriymiş gibi görünüyordu. Ancak daha sonra Callipyge kızlarından biri normal bir koçla evlen-

dirildiğinde, sorumlu mutasyonların bazıları kanıtlanabilir şekilde bu özelliği taşımasına rağmen, tek bir torunu bile Solid Gold'un niteliklerine sahip olmadı. Birden büyük kalça özelliği sanki çekinik ve normal varyanta üstün gelemiyormuş gibi davranmaya başlamıştı. Üçüncü kuşakta, Callipyge mutasyonunun sadece taşıyıcısı olup bu özelliği ifade etmemiş olan koçlardan biri, normal bir koyunla çiftleştirilirse, her şey tekrar çiftçinin hayalini kurduğu gibi oluyordu. Anlaşılan Solid Gold'un güzel kalçaları yalnızca erkek koyunlardan kalıtımla geçebiliyordu.¹

Belçika Liège Üniversitesi'nden Michel Georges'a göre "konu tamamen tuhaflaşmıştı",² araştırmacılar melezlemeyle, özelliklerini hem anneden hem babadan alan başka hayvanlar elde ettiklerinde, bu hayvanlar da homozigottu ve yaygın geleneksel düşünceye göre ne olursa olsun Solid Gold'un tam benzeri olmalıydılar. Buna karşın, hayal kırıklığı yaratan normal büyüklükte kalçaları vardı. Güzel kalça ancak kuzular babadan tek bir gen kopyası aldığında görülüyordu. Anne de Solid Gold'un niteliklerine katkı sağlasaydı, bu bir şekilde babanın etkisini ortadan kaldıracaktı.

Peki bu nasıl mümkün olabilir? Bu sorunun cevabı, hücredeki süreçler hakkında görüşlerimizi birkaç yıl içinde kalıcı olarak değiştiren bir dizi dikkat çekici keşfe yol açar. Yeni bir moleküler biyolojik dünya düzeninin göbeğine götürür.

Bilimsel ve teknik devrimler çağında yaşıyoruz. Birkaçını söyleyecek olursak, kişisel bilgisayarlar, cep telefonları ve internetle gelen dijital devrimler; biyoloji temelli bilimlerdeki devrimler, genetik mühendisliği, genomun dizilenmesinde yaşanan devrim ve bu kitabın ana teması olan epigenetik devrim vardır. Bazıları zaten geçmişte meydana gelmiş ve

teknolojiyle iç içe geçen gündelik hayatımıza tamamen girmiş durumda; toplumun geneli için hissedilebilir değişiklikler yaratması beklenen diğer devrimlerse tüm hızıyla devam ediyor, öte yandan nanoteknoloji ve yenilenebilir enerji gibi başka devrimler, patlamanın eşliğindeler. O kadar çok devrim niteliğinde gelişme var ve o kadar süratle, art arda hayatımıza giriyorlar ki normal bir vatandaşın gözünden şu veya bu şekilde kolayca kaçabilir. Yoksa birkaç yıldır artık bir DNA dünyasından ziyade RNA dünyasında olduğumuzu fark etmediniz mi?

Bu değişime yol açan biyoloji temelli bilimsel devrimde, zirve noktası aşıldı mı yoksa hâlâ önümüzde mi duruyor, bunu kestirmek mümkün değil. Bununla birlikte, sona ermediği de kesin, hatta öylesine büyük bir öneme sahip ve bilim çevrelerinin dışında o kadar gözden kaçırılmış ki, özellikle epigenetikle yakın ilişkide olduğunu burada kesinlikle belirtmek gerekiyor. Bu devrim, biyolojide bir nevi Kopernik dönüm noktası olarak tanımlanabilir. Başınızı mı sallıyorsunuz? Elbette, karşılaştırma çok abartılı, büyük olasılıkla fazlasıyla abartılı gelebilir. Öte yandan, DNA molekülünün yarım yüzyılı aşkın bir süredir oynadığı merkezi rol düşünüldüğünde, onun kullanılması haklı görülecektir. Watson ve Crick 1953 yılında yapısını aydınlığa kavuşturduğundan beri, DNA biyolojik düşüncenin dayanak noktası haline geldi. Bir DNA dünyasında yaşıyor olduk.

Küçük kız kardeşi ribonükleik asitin, kısaca RNA'nın, uzun süredir hücrenin moleküler süreçlerinde yalnızca yardımcı faaliyetlerde bulunduğu sanılıyordu. RNA, DNA'dan iki farkla ayırt edilir: İlki biraz farklı bir şeker molekülü olan deoksiriboz yerine nükleik asitle aynı adı taşıyan riboz içerir, ikincisi de timin yerine, DNA'da kullanılan yapı taşından sadece bir metil grubuyla ayrılan urasil bazını kullanır. Tek

sarmallı elçi RNA (haberci RNA ya da mRNA da denir) şeklinde, DNA'da bulunan bilgileri çekirdekten alıp, hücrenin protein üretim merkezinin beklediği hücre plazmasına ve aynı şekilde RNA yapı taşlarından oluşan ribozomlara (rRNA) taşır. Bir başka egzotik şekilli, taşıyıcı ya da kısaca tRNA diye adlandırılan RNA grubu, protein yapımı için gereken aminoasitleri taşır.

Dediğim gibi, DNA dünyasında RNA, bilgi ve aminoasitlerin bir yerden başka bir yere taşınması işinde sadece daha iyi destek hizmeti veriyordu. Bununla birlikte hayat dolu gezegenimiz yerküre, bildiğimiz gibi, bu moleküllerin muhtemelen bambaşka bir konum aldığı bir veya daha fazla öncüle sahipti. Yaşam ya da onun ilkel bir ön formu RNA olarak başlamış olabilir. RNA dünyası kavramı, aslında, DNA ve proteinlerin değil, tersine sadece kendi kendini kopyalayarak çoğalan RNA moleküllerinin olduğu milyarlarca yıl öncesine dayanan varsayımsal bir zamana atıfta bulunuyordu. Bu fikir 1960'lara kadar uzanır, fakat çok temel bir problemi çözmedi başaramadığı için kısa süre sonra bir kenara itilmiştir. Gerekli kimyasal reaksiyonları katalize edecek enzimler olmasaydı, nasıl olur da bu eski RNA'nın kopyalanması beklenebilirdi? Kimyasal yapıtaşları kendi başlarına veya isteksizce birleşmezler. Gerçi bu görevi yerine getirebilecek katalizör etkili (tepkimeyi hızlandırıcı) RNA'lar hakkında spekülasyonlar olmasına rağmen, çoğu araştırmacı bu düşünceyi oldukça inanılmaz buluyordu. RNA'lar, DNA'ya tedarikçilik veya dağıtıcılık yapan moleküller, biyolojik katalizörler olarak görülebilir miydi? Bu olanaksızdı. Francis Crick, 1993'te *The RNA-World* (RNA Dünyası) adıyla yayımlanan makale derlemesinde, "İlk yazarların hiçbirinin, bu katalizör etkisine sahip varsayımsal RNA'ların kalıntılarının günümüzde hâlâ var olabileceğini düşünebilecek kadar akıllı olmadığını" yazıyordu.³

Ama gerçekten tam da şu anda varlar. Thomas R. Cech ve Sidney Altman, 1981 yılında tek hücreli *Tetrahymena*'larda ilk ribozoma (ribonükleik asit ve enzimden oluşan), daha öncesinde sadece proteinlerden bilindiği üzere katalizör görevi gören bir RNA'ya rastladılar. Dolayısıyla DNA'nın küçük kız kardeşinin hem bilginin kaydedilip depolanmasını hem de aktarılmasını kendi başına üstlenmesi akla yatkın görünüyordu. 1986 yılında Walter Gilbert tarafından açık ve kesin bir şekilde ifade edilen *RNA Dünyası* hipotezinin önu açılmıştır.

O zamandan beri olaylar birbirini izledi. "RNA moleküllerinin çok çeşitli şekiller alabileceği ve böylece birçok farklı işlevi yerine getirebileceği" anlaşıldı.⁴ Katlanıp bükülerek karmaşık yapılara dönüşürler ve böylelikle daha önceleri sadece proteinler için mümkün görünen çeşitli moleküler şekillere bürünürler. Bu şekilde RNA'lar olası işlevlerinin yelpazesini daha da genişleten karmaşık bağlantılara girebilirler.⁵

Francis Crick'in o zamanlar coşkulu bir önsözle katkıda bulunduğu RNA Dünyası'nın (*The RNA World*) ilk baskısından altı yıl sonra, 1999 yılında yeni bir baskısı yayımlandı, bu defa prebiyotik RNA dünyasının varsayıma dayanan koşullarının yanı sıra yeni keşfedilen RNA'ların günümüzde yaşayan organizmalardaki rolü de ele alınıyordu. RNA görüntüsü her geçen gün yeni boyutlar kazanıyor ve gittikçe daha karmaşılaşıyordu, ayrıca görülmesi gerektiği gibi, gelişiminin henüz başlangıcındaydı. Çünkü 2006 yılında klasik çalışmanın üçüncü bir baskı yapması zorunlu hale geldi. Yayımcı ve editörlere göre önceki yıllarda "çalışmaların yapıldığı alan, RNA'nın, o zamana kadar hayal bile edilemeyen, yeni ve önemli işlevleriyle ilgili bir keşifler patlamasının eşiğinde bulunuyordu."⁶ Kitabın hacmi 800 sayfaya ulaşmıştı

ve son derece önemli içeriğin üçte ikisini, günümüzde var olan canlılar âlemindeki RNA çeşitliliği ve işlevlerinin anlatımı oluşturunuyordu. Bundan üç-dört milyar yıl önceki ilkel dünyada meydana gelen varsayımsal bir olay şimdiki zamana özgü bir kavrama dönüşmüştür. Bu yüzden kavramı bu anlamda kullandığımda, doğru yerde olduğumu biliyorum. Moleküler oluşumlar ve görev çeşitliliğiyle ölçüldüğünde, bugün bir RNA dünyasında yaşıyoruz. Aynı şey, bildiğimiz haliyle hayatın ortaya çıkışından bu yana, elbette bizden önceki ve sonraki organizmaların hepsi için de geçerlidir.

Dolayısıyla gelişim hâlâ devam ediyor, bitmedi. Çünkü 2007 yılında ENCODE projesi sonuçlarını yayımladı (bkz. 4. Bölüm) ve araştırma piyasasına şimdiye kadar bilinmeyen bir sürü, yeni RNA fırlattı. Hayatını bu madde grubunu araştırmaya adanmış herkesin son yıllarda öğrenmesi gereken dünya kadar yeni şey oldu. Bu arada DNA, hücre çekirdeğinde tembel tembel yatan büyük bir moleküle sığacak kadar büzülürken, her tarafta ondan türemiş bir çocuk sürüsü –bir protein yığını, ayrıca RNA’lar ve epigenetik düzenleyiciler ordusu– hücreyle ilgili işleri yerine getiriyordu.

Klasik üçlüye, mRNA, rRNA ve tRNA’ya (alfabetik sırayla) asRNA, dsRNA, hnRNA, miRNA, piRNA, rasiRNA, scaRNA, scnRNA, siRNA, snRNA, snoRNA, ssRNA, tasiRNA, tnRNA ve diğerleri eşlik ediyordu. Endişelenmeyin, daha da genişlemiş RNA güruhunun uzun uzadıya incelenip etraflıca ele alınması bu kitabın konusu değildir. RNA başlı başına kapsamlı bir anlatımı zorunlu kılacak kadar geniş bir konudur, aktarılması kesinlikle gerekli olan ayrıntılı bilgiler yüzünden de, hiçbir zaman tamamlanıp normal bir kitapçı vitrinine çıkma şansı olamayacaktır.

Bu yeni RNA’ların hepsinin faaliyet gösterdikleri alanlar için ortak başlıklar ararsanız, aralarında epigenetiğin de

olduğu iki fenomenle karşılaşsınız. Biri düzenleme diğeri yabancı DNA / RNA'ya karşı savunmadır. Epigenetik mekanizmalar, DNA dizininin mRNA'ya çevrilmesini önleyerek veya mümkün kılarak, transkripsiyonun hemen öncesinde etkili olurken, aralarında kısaca RNAi olarak ifade edilen RNA müdahalesi veya RNA interferans ancak daha sonra başlar, sözü edilen RNAi ilk olarak 1998'de Andrew Fire ve Craig Mello tarafından solucan *Caenorhabditis elegans*'ta keşfedilmiştir. İki Amerikalı daha sonra bu araştırmalarıyla ödül yağmuruna tutulmuş ve 2006 Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülmüşlerdir. Hücrenin tamamen farklı ve eşi görülmedik yeni bir savunma mekanizmasını keşfetmekle kalmamışlar, aynı zamanda kendilerini ve meslektaşlarını, önceki nesil bilim insanlarının ancak hayal edebileceği, son derece güçlü yepyeni bir araştırma aracıyla donatmışlardı.

RNA interferansın keşif hikâyesi 1980'li yılların sonlarına uzanır ve bizi Köln'e, Max Planck Bitki Yetiştirme ve Islah Araştırmaları Enstitüsü'nün deneme alanlarına, Alman topraklarında genetiği değiştirilmiş bitkileri serbest bırakmaya yönelik ilk denemelerle ilgili hararetli bir tartışmanın tam da ortasına götürür.⁷

Bu denemelerden birinde, bir genin fazladan ek bir kopyası petunyalara nakledildi, bu gen çiçeğe mor renk veren bir pigmentin üretilmesini sağlıyordu.⁸ Ne var ki sevilen balkon çiçeklerine, planlandığı gibi çok daha yoğun renkli çiçekler açtırmak yerine, yeni gen tam tersini yaptı. Araştırmacıları şaşırtan bir şekilde, çiçeklerin çoğunda ya beyaz lekeler vardı ya da tamamen renksizlerdi. Herhangi bir şekilde genin ek kopyası sadece kendisini değil, aynı zamanda çiçeğin aslında var olan geni de kapatmıştı, bu durum gen aktarılmış yani transgenik bitkilerle yapılan benzer başka deneylerde de görülen bir olaydı. Bunu takip eden incelemeler, böyle

durumlarda sadece genlerin susturulmakla kalmadığını, aynı zamanda zaten bu genlerin ürettiği mRNA'ların da yok edildiğini gün yüzüne çıkardı. En azından o zaman bilim insanları meraklanmıştı. Tek tek hedef aldığı genleri hatta onların mRNA'larını susturabilecek bir yöntem, araştırmacıların büyük ilgisini çekiyordu. Böylece bu genlerin neler yaptığı ortaya konulabildi. Bunun üzerine hummalı bir araştırmaya girişilerek genlerin parçalara ayrılıp yok edilişi mükemmelleştirildi.

Antisens RNA diye adlandırılan RNA'nın benzer bir etkiye sahip olduğu uzun zamandır biliniyordu. Haberci RNA (elçi RNA ya da mRNA) tek sarmallıdır, DNA'nın kodlayan zincirinin tamamlayıcı karşılığıdır. Bu mRNA'dan tekrar tamamlayıcı bir RNA zinciri yapıldığında, *antisens* RNA elde edilir. Sabit baz eşleşmesi nedeniyle, bunların baz dizileri DNA'nın başlangıç zincirine karşılık gelir. (Ancak timin yerine urasil içerir.) Hücrelere, o sırada dikkatle gözlemlenen genin tamamlayıcı bir varyantı veriliyordu. Bu yeni gen sadece bir kopya değil, bir nevi orijinal genin aynadaki yansımasıydı. Sonuncusu doğru mRNA'yı üretmeye devam ederken, yeni gen ise onun antisens varyantını oluşturuyordu. Bunlardan birinin yardımıyla hücre bir protein üretiyordu, diğeriyle bu mümkün değildi. Nasıl olur da bir hücre bu kadar kafa karıştırıcı bir mesajla işe koyulabilir? Anlaşılan çok fazla kafa karıştırıcı değil, çünkü her iki RNA da mükemmel bir uyum içinde birlikte kayboluyordu. Kısa sürede en ufak bir iz kalmıyordu, sanki her ikisi de mükemmel bir şekilde eşleşerek birbirine bağlanmış, daha sonra da birleşimdeki hücreler tarafından dolaşımdan çıkarılmışlardı. Ayrıntılı olarak neler olup bittiğini kimse anlamamıştı. Buna rağmen yine de ticari bağlamlarda kullanıldı. Biyoteknolojinin gereksiz olduğu kadar heyecan uyandırıcı bir ürünü olan genetiği

değiştirilmiş, meşhur tadını ve şeklini koruyan domates, bu sürecin bir ürünüdür.⁹

Andrew Fire ve Craig Mello, çift sarmallı RNA'nın hücrelerin içerisine sokulduğunda bu gen susturmanın daha iyi çalıştığını tespit ettiler. Çift sarmallı RNA hem hedef genin mRNA'sını hem de tamamlayıcısı antisens varyantını içeriyordu. Bir bakıma gen üzerinden yol tutulabiliyordu. Olay böylelikle daha kafa karıştırıcı, anlaşılmaz bir hal aldı.

Araştırmacılar ancak hücreye yerleştirilen RNA'dan geldiği bilinen minik parçacıklarla karşılaşınca önlerini görmeye başladılar. Otuz yıldır önemsiz kalıntı ve metabolik ürün sanılan ve bu nedenle göz ardı edilen şey,¹⁰ birdenbire çok önemli, şimdiye kadar keşfedilmemiş ve evrimsel olarak görünüşte çok eski bir hücresel savunma mekanizmasının temel yapı taşı haline gelmişti. Küçük hatta en küçük RNA'lar sahneye çıktı, ardından çabucak hikâyenin ana karakterleri olarak tanımlanıp sevinçle karşılandılar.

Uzun sözün kısası, işte Fire ve Mello'nun keşfettiği RNA interferans'ın büyüleyici işleyiş tarzı günümüzde şöyle ifade ediliyor: Birçok organizmanın hücrelerinde, DICER diye güzel isimli bir avcı enzim pusuda bekler, adı İngilizce doğramak, küp küp kesmek anlamına gelen "to dice" fiilinden gelmektedir. DICER çift sarmallı bir RNA tespit ettiğinde, enzim bunu 21 ila 24 baz çifti uzunluğunda, *small-interfering* RNA, kısaca siRNA denilen küçük engelleyici RNA olarak bilinen küçük parçalara ayırır. Bu nispeten minik parçacıklar o andan itibaren, çift iplikli RNA kırıklarını her biriyle RISC¹¹ adlı büyük bir enzim kompleksini oluşturan başka proteinlerin işe katılmasını sağlar. İki kısa RNA ipliğinden biri atılır ve parçalanır, diğeryse RISC'yi, büyük bir hassasiyetle tam olarak tek bir av türünü yakalamakta uzmanlaşmış bir avcıya, baz çifti üzerinde RNA'ya dönüştürür. Böyle bir

RISC (RNA - tetikleyici baskılama *kompleksi*) yapısı doğru RNA avıyla karşılaşır, bu avı hemen yakalar ve ardından da bir başka enzim tarafından parçalanmaya bırakır. Avcı sağlam kalır ve işlevselliğini tam olarak sürdürür, hemen yeni bir av peşine düşebilir. Bu nedenle bir RISC kompleksi, birçok RNA molekülünü yok edebilir, adeta içinde hedefinin tam bir kopyasını taşıyan, yeniden kullanılabilir hassas bir silahtır. İnsan yapımı silah sistemleriyle karşılaştırıldığında onlardan farkı ölümcül ikincil saldırıları ve zararları engellemesidir. Bitki ve hayvan hücrelerini daha yaşamın ilk başlarında evrimin böylesine akıllı bir savunma silahıyla donatmasına yol açan, o kadar tehlikeli olan nedir? Ya da başka bir deyişle, çift sarmallı RNA nereden geliyor?

Birkaç yıldır insanların laboratuvarlarından geliyor olabilir. İnsanlar bu arada tek tek tam olarak hedefledikleri genleri kapatmak ve böylece işlevleri hakkında bilgi edinmek için çift sarmallı RNA'yı yapay olarak üretiliyorlardı. Genetikçilerin evcil hayvanı olan *Drosophila* ile ilgili 15.000'den fazla RNAi molekülü bulunur, küçük sineklerin devre dışı bırakılması hedeflenen her bir geni için bir tane.¹² Bu yakında insan genleri için de mümkün olacaktır. Dahası RNAi mekanizmasının bu yapay kışkırtması gerçi neredeyse sadece doku kültürlerindeki hücrelerde meydana gelir.

Organizmalara yönelik asıl tehdit elbette başka bir yönden gelir. Bu saldırganlarla zaten çoktan karşılaştık. Bunlar bitkilerdeki tütün mozaik virüsü ya da insanlardaki HIV gibi virüsler ve retrovirüsler ile bunların genomdaki sayısız ve çok eski kalıntıları olan transpozonlardır. Bu hücre parazitlerinin çoğu, yaşam döngüleri boyunca ara sıra da olsa çift sarmallı RNA üretir ve böylece hücre savunma mekanizmasını görev başına çağırır. RNA müdahalesinin yardımıyla hücreler, davetsiz misafirleri kontrol altında tutmaya, onları

baskılamaya ya da dizginlemeye çalışırlar, örneğin 9. bölümde anlatıldığı gibi transpozonlar kendi amaçlarına kitlen-diklerinde olduğu gibi. Savunma her zaman başarılı olmaz. Ayrıca bağışıklık sistemi saldıran patojenlere karşı yüzde yüz koruma sağlamaz. Fakat bu savunma önlemleri olmasaydı, bitki ve hayvanlar başlarına felaket boyutunda daha kötü şeyler gelmesinden kaçamazlardı.

RNA müdahalesi (interferansı) ile bağışıklık sistemi arasında büyüleyici bir başka haberleşme daha vardır. SiRNA'ları aracılığıyla belirli bir RNA avında uzmanlaşan avcı RISC'lar bir saldırı sonrası, saldırı ister içeriden kendi genomlarından ister dışarıdan virüslerden gelsin, hayatta kalırlar, hatta kendileri asla böyle bir saldırının hedefi olmasalar bile hücre bölünmesi yoluyla yavru hücrelere aktarılan bir çeşit bağışıklık kazandırır. Bitkilerde, hafızaya yüklenmiş olan RISC kompleksleri de hücreler arasında değiş tokuş edilir, böylece birkaç hücrede başarıyla geri püskürtülen virüs saldırısı, bitkinin baştan aşağı her yerinde kalıcı bir bağışıklık kazanmasını sağlar. Bitkiler savunma performanslarını en üst seviyeye çıkarmak ve sürekli, etkili bir tepki vermek için, bütün bu sıkıntılara neden olan çift sarmallı RNA'yı kendi başlarına kopyalama yoluna bile gidebilirler.

Parazitler ile konakçıları milyonlarca yıldır çok etkili bir silahlanma yarışı yapıyorlar. Bir tarafın her hamlesi, doğal seçim sayesinde, diğerinin tepkisine yol açıyordu. Sonuçta, kırılgan ve dengesiz bir birlikte var olma biçimi ortaya çıkıyordu. Konakçılar, parazitlerin yeni saldırı stratejisine bir çare bulamazlarsa, kaderleri çiziliyordu. En kötü olasılıkla yok olma tehdidi ile karşı karşıyaydılar. RNA interferans tam tersine virüsleri baskı altında tutuyordu. Amerikalı araştırmacılar¹³ ineklerde çiçek hastalığı ve insanlardaki influenza virüslerinde, başarılı bir enfeksiyon için şart olan iki protein

keşfettiler. Bu proteinlerin çift sarmallı RNA'ya bağlanarak konakçı hücrelerin RNA müdahalesini bastırabileceğini göstermiştir, bu bulgu bir iyi bir de kötü haber içerir. İyi haber, bizimle birlikte pek çok bitki ve hayvanın, yakın zamana kadar hiç bilmediğimiz etkili bir virüs savunma sistemine sahip olmasıdır. Öte yandan kötü haberse, ne yazık ki karşı tarafın da hemen dengeyi sağlamış olmasıdır. Bitki virüsleri de kendi donanımlarını güçlendirmişlerdir.¹⁴ Böylece avantaj da ortadan kalkmıştır.

1993 yılına gelindiğinde araştırmacılar bir başka küçük RNA grubuna rastladılar, ne var ki bunlara mikro RNA'lar adı ancak milenyumun dönüm noktasından sonra, aralarında Göttingen'deki Max-Planck Biyofiziksel Kimya Enstitüsü'nden bir Alman ekibin¹⁵ de bulunduğu birbirinden bağımsız üç ayrı çalışma grubu onları yeniden keşfettiğinde verildi. Mikro RNA'lar, orijinal tek sarmallı baz zincirlerinin kopyalanmasıyla çift sarmallı bölgeleri de içine alır ve RNA interferansa benzer bir enzim düzeneği kullanırlar. Bir DICER tarafından kırılıp düzenlenerek RISC kompleksleri oluşturacak şekilde çeşitli proteinlerle bağlanırlar, her hâlükârda yabancı bir RNA değil, organizmanın bizzat kendi ürünüdürler. Genomda RNA genleri olarak kodlanmış halde bulunurlar ve protein genlerinin mRNA'sı gibi transkripsiyon yoluyla oluşurlar. İşte beraberlikleri burada sona erer, çünkü mikro RNA'lar, hiçbir zaman protein moleküllerine dönüşmezler. Onların görevi protein sentezini düzenlemektir.

RNA interferansta olduğu gibi bir mikro RNA parçasıyla yüklenen bir RISC kompleksi özel bir avcıya dönüşür. Gerçi avı, tehlike potansiyeli taşıyan yabancı bir RNA değil, tersine normal, kendi mikro RNA dizinine uyan haberci RNA'dır.¹⁶ Avcı, avla karşılaştığında, iki olasılık söz konusudur. Mikro RNA ve mRNA dizileri mükemmel biçimde uyum sağlıyor-

sa, mRNA davetsiz misafirlerle aynı kaderi paylaşır. Parça parça kesilerek küçültülür, artık protein üretimi için bir şablon olmaktan çıkar. Eğer tam bir eşleşme olmazsa, yani belirleyici nitelikte çok önemli mikro RNA dizininin bütün bazıları uygun bir bağlanma eşi bulamazlarsa, sadece haberci RNA'nın proteine çevrilmesi engellenir. Böyle bir durumda başka RISC kompleksleri, protein üretimini daha da azaltmak ya da tamamen durdurmak için diğer mikro RNA'larla aynı haberci RNA'ya bağlanabilirler.

Hücreler bu şekilde, mevcut mRNA'ların miktarını ve etkinliğini, dolayısıyla da üretilen protein miktarını etkileyen ince ayarlanabilir bir sisteme sahiptir. Çeşitli microRNA genlerinin faaliyeti dokuya özgüdür ve belli gelişim evreleri açısından ayırt edici niteliktedir.

Bugüne kadar insanlarda, her biri, yüzlerce farklı mRNA'ya neredeyse mükemmel bir şekilde bağlanabilen 400'ün üzerinde farklı mikro RNA bulundu. Protein genlerimizin en azından üçte birinin bu şekilde düzenlendiği tahmin edilmektedir. Her yerde olduğu gibi, elbette burada da bir şeyler ters gidebilir, ölümcül sonuçlar ortaya çıkabilir. Kısa süre önce kanser hücrelerinde bazı mikro RNA genleri tanımlandı, bu genler metilasyonla etkisiz hale getirildiğinden düzenleyici işlevi görmüyorlardı, yani aşamalı ilerleyen kontrol kaybında bir sonraki basamaktı.¹⁷

Anlaşılan bu mekanizma virüslerin direnemeyeceği kadar baştan çıkarıcıydı. Bu arada istilaya uğramış konakçı hücreleri kendi çıkarına kullanmak için, hücrenin biyokimyasal mekanizmasını, kendi mikro RNA'larıyla kilitledikleri birkaç vaka belgelenmiştir.¹⁸ AIDS hastalarında görülen Kaposi Sarkomu ile ilişkilendirilen herpes virüsleri genomlarında on bir mikro RNA kodlarlar ve bu kodların tamamı enfekte olmuş hücrelerde tespit edilir. Bilim insanları konakçı hü-

relerin hangi mRNA'ları hedef olarak tanımladıklarını, dizilimlerinin yardımıyla ortaya koymaya çalışırken, öncelikle virüs bulaşmış hücrelerde üretimleri durdurulan RNA'larla karşılaştılar, bu da tahminen virüsün beraberinde getirdiği mikro RNA'ların işiydi.

Aynı şekilde herpes ailesinin bir üyesi olan Epstein-Barr virüsünün DNA'sında beş küçük RNA bulunur.¹⁹ Virüs bulaşmış belli bir hücre hattının mikro RNA'ları incelendiğinde, yüzde dördünün konakçı hücreden değil, virüsten kaynaklandığı belirlendi. Araştırmacılar yeniden veri bankalarında bu virüslerle alakalı mikro RNA'ların potansiyel hedeflerinin peşine düştüler. Buldukları şey, her hücre için temel öneme sahip, aralarında transkripsiyon, hücre bölünmesi ve hücre ölümü gibi olayların gerçekleştiği alanları ilgilendiriyordu. Virüslerle gelen mikro RNA'lar konakçı hücrelerin biyokimyasal yapılarının yardımıyla kendi gen ürünlerini de düzenlerler.

Oklahoma'da muhtemelen rekor kıran şu Solid Gold adlı koça ve muhteşem kalçalarının tuhaf mirasına geri dönelim. Büyük hayal kırıklığına uğrayan çiftçi, ta ki 2005 yılında şöhret ve zenginlik hayallerinin neden suya düştüğüne dair bir açıklamaya ulaşana kadar sabretmek zorunda kalmıştır. Bu açıklamanın hâlâ onun ilgisini çekip çekmediğinden ve onun da bunu tam olarak anlayıp anlamadığından kuşku duyabilirsiniz. Bundan sonra bütün suçu sadece dişi koyunlarına ve onların kahrolası mikro RNA'larına atabilecek olması herhalde onun içini hiç de rahatlatmamıştır.

Belçikalı araştırmacı Michel Georges ve uluslararası ekibinin yıllarca yürüttüğü araştırmalardan sonra gün ışığına çıkardıkları şey, anne ve baba genleri arasında, sessizce ve

görünmez bir şekilde süre gelen tuhaf bir cinsiyet savaşının ilk örneği idi. Kullanılan silahlar ise metil grupları ve mikro RNA'lardır.²⁰

Hatırlayacak olursak, Solid Gold'un umut vaat eden özellikleri, ancak Callipyge adlı özellik babadan koyunlara geçerse, o zaman kalıtımla aktarılıyordu. İşin özellikle ilginç yanı, annenin ya da her iki ebeveynin katkıda bulunduğu yavru koyunların hepsinin de normal büyüklükte kalçalarının olmasıydı. Sadece belli bir ebeveyn den geldiğinde bir özelliğin kendini göstermesi alışılmadık bir durum değildir. Çoğunlukla arkasında, DNA'nın belli düzenleyici dizilerine yapıştırılan ve zaten ebeveynlerin üreme hücrelerince taşınacak olan, metil grupları şeklinde bir damga vardır. Anne-babalar bununla, yavrularında sadece kendi gen varyantlarının etkili olmasını sağlamaya çalışırlar.

Callipyge özelliği babadan geçtiğinde ister dişi ister erkek olsun bütün kuzular Solid Gold'u taklit etmeye çalışacaktır, fakat özellik dişi yavru hayvanlarda baskılanır. Asıl Callipyge özelliği her iki ebeveyn den geldiği zaman çatışma çıkar. Kim üstün gelecektir? Kuzularının değerli kaynaklarını anlamsız ve hastalıklı kas hipertrofisine yatırmayı, dişi koyunların yararına olamaz. Belki bu daha sonra maço olan bazı yetişkin koçların işine yarar, ancak gelecekte anne olacakların değil. Onlardan enerjilerini, türlerinin korunması amacıyla, mümkün olduğunca çok yavru dünyaya getirmeleri ve onlara en iyi şekilde bakmak için kullanmaları beklenir. O halde dişiler "önlemler" almışlardı. Araştırmacılar Callipyge lokusunun hemen yanında, sadece annede aktif olan bir sürü mikro RNA keşfettiler. Bunlar koçlarda epigenetik olarak kapalıdır.

Anneye ait mikro RNA'ların gerçekte neyi hedeflediklerini artık aşağı yukarı tahmin edebilirsiniz. Gerçekten

de Georges ve meslektaşları, mikro RNA'ların Callipyge alelinin mRNA'sına tam olarak uyduklarını gösterebildiler. Bu gen bir yavru da etkin hale gelir gelmez, anneye ait mikroRNA'larca taşınan avcı enzimler (RISC), üretilen haberci RNA'ya saldırarak parçalama işine başlarlar. Ayrıca bir mi yoksa homozigot Callipyge taşıyıcılarda olduğu gibi, iki gen kopyasıyla mı uğraştıklarının önemi yoktur. Callipyge'nin hiç şansı yoktur. Yetişkin koyunlar Solid Gold'un şekline asla ulaşmayacak ve kaynaklarını boşa harcamayacaktır, tersine yatırımlarını anneden yana yapacaklardır. İşte şimdi ilk kez, epigenetik ve RNA interferans aracılığıyla cinsiyetlerin çatışmalarını sürdürdükleri gösterilebilmiştir.

Epigenetik mekanizmalar, mRNA üretimini, transkripsiyonu etkilerler. Bununla birlikte belli bir gen ürününün sentezini durdurmak için sadece geni kapatmak yeterli olmaz. Çünkü ilgili gen çoktan epigenetik olarak kapatılmış olmasına rağmen, dolaşımda, protein sentezini sağlamaya devam eden önceden kopyalanmış mRNA'nın bulunması mümkündür. Epigenetik ve miRNA'lar vasıtasıyla gen ifadesini düzenlenme birbirini tamamlar. Belli proteinlerin üretimini kısmak ya da tamamen durdurmak amacıyla birbirlerinden bağımsız olarak veya birlikte çalışabilirler.

Bunun üzerine 1990'ların ortalarında tütün bitkileri üzerinde yapılan araştırmalar zaten her iki mekanizmanın da birbiriyle yakından bağlantılı olabileceğini göstermişti.²¹ Öte yandan büyük buluş ancak yeni milenyumun başında, küçük RNA'ların, DNA ve histon kuyruklarının özel metilasyonlarına yardım edebildiği ve bunun için çift iplikli RNA gerektiği netleşince ortaya çıktı. Bitkilerden elde edilen bu bilgilerin başka organizmalara ne ölçüde aktarılabilceği ilk başta pek

öngörüleliyordu. Bu arada modern moleküler genetiğin en önemli araştırma alanlarından ikisi olan, epigenetik ile RNA interferans arasında köprü oluşturan, büyük çaplı bir mekanizmayla uğraşıldığı giderek kesinleşti.

Hiç akla gelir miydi? Büyük bir enzim kompleksinin parçası olarak, küçük RNA'lar yönetim ve liderlik becerilerini sergilerler ve baz eşleşmesi yardımıyla enzim faaliyetlerini, tam da uygun eş dizilimlerin bulunabileceği yerlere, virüslere ve transpozonlara aynı şekilde haberci RNA'lara yönlendirirler. O halde neden transpozonların saklandığı ve haberci RNA'ların gen örneklerinin depolandığı kaynağa değil, neden doğrudan DNA'ya değil?

Birçok araştırmacı çaktırmadan böyle düşünmüş olabilir, fakat bilim kanıt gerektirir. Üstelik soru çok cevap az. Ancak kesin olan bir şey var: RNA'nın müdahale mekanizmaları, DICER, RISC ve küçük RNA'lar etrafındaki mekanizmalar, hücredeki dizilimlerinin çift sarmallı RNA kopyaları sayesinde fark edilir hale gelir gelmez, doğrudan DNA'yı, özellikle de transpozonları hedef alan, bir sapağa sahip olurlar.²² Histon kuyrukları üzerindeki DNA'ları ve belli konumları sonradan metillenir ve suskun heterokromatinde dönüşüm başlatılır. Bu aynı zamanda bu hareketli elementlerin yerleştiği genleri de ilgilendirir. "Epigenetik düzenlemenin ustaları" olan bitkilerde bu durum çok sayıda genetik yapı için geçerlidir, bu yüzden bu susturma mekanizmaları çok önemli olabilirler.²³ Transpozonları keşfeden Barbara McClintock, 50 yıldan uzun bir süre önce onları başlangıçta "kontrolü sağlayan elementler" olarak tanımlamıştı. Görünüşe bakılırsa haklı olmalıydı.

Şimdiye kadar küçük RNA'lardan söz ettik, şimdi de kısaca çok büyük olana değineceğiz. 6. Bölümde, dişi memelilerdeki iki X-kromozomundan birinin susturulması yani X

inaktivasyonu kapsamlı bir şekilde ele alındı. Gerçi bu devre dışı bırakmanın nasıl gerçekleştiğine dair bir açıklama.

Bundan etkilenen X kromozomunun Barr cisimciği diye, diğer kromozomların hepsinden de farklı bir şekil alması, X kromozomunun susturulması sırasında büyük değişikliklerin meydana geldiğini gösterir. Daha önce sözü edilen bütün epigenetik mekanizmalar (hatta daha fazlası), DNA metilasyonundan tutun da histon kuyruklarındaki değişikliklere ve kromatinin yeniden şekillenmesine, nükleozom çekirdeklerine özel histon varyantlarının eklenmesine kadar, baştan aşağı bir kromozomun dönüşümünde yer alır.²⁴

Bununla birlikte, devasa ve çok özel bir RNA molekülünü kodlayan, *X inaktivasyon merkezi* denilen genetik bir ana şalter son derece önemli bir rol oynar. Yaklaşık 17.000 baz uzunluğundadır ve bizzat inaktivasyonu gerçekleştirmek için seçilen kromozom tarafından üretilir. İlk olarak, erken embriyo evresinde hücre farklılaşması başladığında, X kromozomlarının tamamında bu şalter çalıştırılır. Sadece dişi embriyo hücrelerinde değil, aynı zamanda erkek embriyo hücrelerinde de mega RNA üretmeye başlarlar.²⁵ Fakat hızla tekrar parçalanıp dağılırlar, ancak gelişme devam ettiğinde, inaktivasyon sürecinin devam ettiği tek dişi kromozom, şimdiye kadar anlaşılmaz bir şekilde kapatılır. Diğer ikisinde geriye sadece küçük izler kalır. RNA bir manto gibi kromozomun etrafını sarmaya başlar ve daha sonra bu X kromozomunu neredeyse tamamen susturan epigenetik değişikliklerin bütün cephanesini aşamalı olarak ateşler. Sonunda Barr cisimciği bu dönüşümden, dişiliğin mutlak işareti olarak çıkar.

Yeni Yüzyıl İçin Bir Teori

Charles Darwin doğal seçilim teorisini dünyaya sunduğunda, kalıtımın nasıl işlediğini ve seçilimin en uygun bireyleri içerisinden seçip ayıkladığı, sayısız türün nereden geldiğini bilmiyordu. Organizmaların evrim sürecinde neden değiştiğini açıklayabiliyordu, fakat bir genin, mutasyonun ya da kromozomun ne olduğunu bilmiyordu.

O halde 20. yüzyılın ilk yarısında, bu boşlukların yeni edinilen bilgiler yardımıyla doldurulmasına hiç şaşırma-malı. Ernst Mayr gibi, aralarında 20. yüzyılın Darwin'i olarak adlandırılan Julian Huxley,¹ Theodosius Dobzhansky, Ledyard Stebbins ve diğerlerinin de olduğu bazı bilim insanları, modern bir sentez elde etmek amacıyla Darwin'in öğretisini genetikle, popülasyon biyolojisi ve hücre biyolojisi bilgileriyle birleştirdiler, ortaya *modern sentez*² veya sentetik evrim teorisi denilen teoriyi koydular. Genler ama sadece bir organizmanın fenotipini şekillendiren genler ve mutasyon-lar, yani genlerdeki rastgele değişiklikler yeni türlerin ortaya çıkmasının nedenidir. Belirli bir zamanda belirli bir habitatta bir arada yaşayan aynı türe ait bireylerin oluşturduğu topluluk olan popülasyon, evrimsel biyolojinin en temel birimi haline gelmiştir. Bireyler seçilebilirler, az çok başarılıdırlar, dünyaya çok ya da az sayıda yavru getirebilir veya hiç getir-

meyebilirler, fakat popölasyonlar yavaş yavaş değişerek evrim geçirirler. R.A. Fisher ve Sewall Wright gibi genetikçiler, popölasyonlardaki gen varyantlarının görülme sıklığındaki değişiklikleri hesaplamak için karmaşık matematiksel yöntemler geliştirmişlerdir. Darwin'in uzun uzadıya, etraflıca ortaya koyduğu teorisi, sağlamlaştı, laboratuvarda, sahada ve hatta masa başında kanıtlanabilir bir bilime dönüştü.

Matematiksel denklemler hakkında çok az bilgisi olan bazı insanlarsa teoriyi bir nevi hayal kırıklığı olarak gördüler. Popölasyon genetikçilerinin egemenliği hiçbir yerde, Theodosius Dobzhansky'nin 1937 yılında yayımlanan, Darwin'i ima eden başlığında eski ve yeni düşünce tarzını birleştiren, *Genetik ve Türlerin Kökeni* adlı kitabından daha iyi dile getirilmez. Dobzhansky'nin tanımladığı gibi evrim, alel frekanslarının değişimidir. Hiç kuşkusuz milyonlarca yıldır süregelen evrimin çok daha heyecan verici özetlerini duymuşsunuzdur.

Evrimsel biyolojinin günümüzde hâlâ geçerli olan düşünce yapısını inşa eden ve ondan sonra da saf kültürde muhafaza edilmesini dikkatle izleyen bu nesil araştırmacılar, yine de kalıtım süreçleri hakkında çok yetersiz ve bölük pörçük bir bilgiye sahiptiler. Düşünceleri, henüz moleküler biyolojinin olmadığı ve genetik bilgiyi proteinlerin mi yoksa DNA'nın mı taşıdığına dair tartışmaların sürdüğü bir zamana dayanıyordu.

O zamandan bu yana yarım asırdan fazla bir süre geçti, bu zaman zarfında bilim hiç boş durmadı ve günümüzde birçok araştırmacı, popölasyon genetiğini aşırı vurgulayan evrim biyolojisinin mevcut sentetik teorisine acilen çeşitli eklemeler yapılması gerektiğine inanmaktadır.³ Hiç kimse, en azından (neredeyse) hiçbir ciddi bilim insanı, yapılanları bozup her şeyi berbat etmek istemez. Tek başına, öngörülerinin mikro-

biyoloji tarafından büyük ölçüde doğrulanmış olması gerçeği, onu “bilimdeki en başarılı ve en önemli açıklayıcı teorilerden biri” yapar.⁴ Dolayısıyla tıpkı Darwin’in düşüncelerinin 50 yıldan fazla modern sentezle kaynaştığı gibi, anlaşılan sentetik teori de yeni düşüncelerin özü olarak kalacaktır. Bununla birlikte şu anda geçerli olan teorinin inşasında modern biyolojinin bütün bilgi alanlarının düpedüz es geçilmiş olması, giderek daha yoğun eleştirilerin fitilini ateşliyor.

Altenberg Gösterisi

2008 yazında, New York Stony Brook Üniversitesi’nden Massimo Pigliucci ve Viyanalı meslektaş Gerd Müller’in girişimiyle 16 bilim insanı Aşağı Avusturya’nın Altenberg şehrinde, tarihe Genişletilmiş Evrimsel Sentez (Extended Evolutionary Synthesis, İngilizce yazılışına göre kısaltması EES)⁵ olarak geçecek çalışmalarının ana hatlarını birlikte hazırlamak ve üzerinde çalışmak amacıyla bir araya geldiler. İddialı girişime coşkulu haberler eşlik ediyordu, özellikle de “Altenberg 16” toplantısını yepyeni bir müzik kültürünün tohumlarının atıldığı efsanevi Woodstock Festivali ile karşılaştıran Amerikalı gazeteci Suzan Mazur ve bazı medya organlarının aşırı sevinç gösterileri ve bu gösteriler karşısında (biraz da toplantıya davet edilmediği için olsa gerek) sinirten köpüren ana akım bilimsel çevrelerin zehir zemberek eleştirileriyle kuşatılmıştı.⁶

Suzan Mazur toplantıya katılan bilim insanlarının birçoğuyla toplantı öncesinde görüştü, üstelik bununla kalmayıp davet edilmeyen tanınmış birkaç araştırmacıyla daha röportaj yaptı.⁷ Mazur’un, bilim, ekonomi, medya ve siyaset çevrelerinden oluşan bir yapının sentetik evrim teorisindeki her değişikliği engellediğine, çünkü hepsinin de bundan iyi paralar kazandığına ve ideolojik olarak fayda sağladıklarına

dayanan komplo teorisi göz ardı edildiğinde, ortaya son derece ilginç bir durum raporu çıkıyordu. Gazeteci Mazur bunu evrim endüstrisi olarak tanımlıyordu. Bazı resmi açıklamalar yüzünden korkulduğu gibi, bu “endüstrinin” perde arkasında paçavralar uçuşuyordu. Suzan Mazur’un internette Altenberg Çalıştay’ı ile ilgili yayımladığı bir ön rapora verilen tepkiler o kadar şiddetliydi ki, organizatörler toplantıyı artık “özel” olarak sınıflandırmaya ve basına izin vermemeye karar verdiler.⁸ Toplantıya ilgi gösteren insanlar, Altenberg Konferansı’nın sonuçları, 2009 Darwin Yılı’nda kitap olarak yayımlanıncaya kadar sabretmek zorunda kaldılar.⁹

Altenberg’e davet edilseler de edilmeseler de kendilerini yenilikçi Modern Sentezciler olarak adlandıranlar sadece küçük bir azınlıktı. Araştırmacıların büyük çoğunluğu değişim taleplerine soğuk bakıyordu ve Chicagolu ünlü evrim biyoloğu Jerry Coyne gibi, “onarılması gereken bir şey olduğunu” göremiyorlardı.¹⁰ Kanadalı biyokimyacı Laurence Moran, Altenberg’de görüşülen sentetik teoriye yapılacak olası eklemeleri “gereksiz ve yanlış” bulduğundan verip veristiriyordu.¹¹ Hiç kuşkusuz hayatta olan ve önde gelen evrim araştırmacılarından Richard Lewontin de nezaketsizce başını sallayarak onaylamadığını gösteriyordu. Şimdi seksenlerinde olan Harvardlı bilim insanı, eleştirmenlerin yeni yeni teorilerle sadece araştırmacılar kalabalığından sıyrılmak istediklerini ileri sürüyordu. Araştırma olmadan “deyim yerindeyse onların sadece fabrikada çalışan işçiler” olduğunu söylüyordu. Üstelik de fabrika Charles Darwin tarafından tasarlanmıştı.¹² Tüm bu olup bitenler yoksa sırf bilim insanlarının şahsi kibirlerinin körüklediği “21. yüzyılın Darwin’i” unvanı etrafında dönen bir yarış mıydı?

Indianalı evrimsel biyolog ve çok tartışma yaratan bir kitabın yazarı Michael Lynch kızgınlıkla tepki verdi.¹³

Hararetle değişiklikler yapmaya zorlayan bazı meslektaşlarını, "konuştukları sahada, evrim biyolojisiyle ilgili ana akım kaynaklardan tek bir satır okuduklarına dair hiçbir kanıt sunamayan, kelimenin tam anlamıyla tanınmamış kişiler" diye tarif ediyordu. "Şu anda evrimsel biyoloji gibi bir bilim alanının şarlatanlarca giderek önemsizleştirildiğini ve tehdit edildiğini görüyoruz, ayrıca bu insanlar kesinlikle yaratılışçılar arasında sayılmamasına rağmen, aynı şekilde tehlikelidirler."¹⁴ Böyle yaparak Lynch ağzındaki baklayı çıkardı. Çünkü bu şiddetli tartışmalarda insanı gerçekten şok eden şey, söz konusu içeriğin yüksek tahrip gücüne sahip olmasından ziyade, özellikle ABD'de, evrimsel biyoloji hakkında önyargısız bir tartışma yürütmenin açıkça pek mümkün olmadığının görülmesidir. Bilim insanlarının gözü zor tahammül edecekleri bir düşünceyle korkutulur korkutulmaz, akıllı tasarımın temsilcileri perde arkasında ellerini ovuşturarak şeytanca bir zevk duymuş olabilirler. Bu bize, sahte bilimin değil, tersine tartışmasız evrim gerçeğinin zor durumda olduğu mesajını verir. Mevcut teoriye yöneltlen her resmi eleştiri, dinsel gerekçelerle hareket eden bilim düşmanlarını daha fazla kanıtla beslemeye yarıyordu. O halde özellikle yakında mikrofonlar duruyorsa, en iyisi dilini tutmaktır. Bu tavsiye her türlü eleştiri karşısında ağızlık takmaya oldukça benziyor.

Bu uyarılara rağmen, uzun yıllardır için için yanan bir tartışma yeniden alevlenir. Ne var ki ağırlık ve önemleri yavaş ama önlenemez bir şekilde değişiyor gibidir. Eleştirmen sürüsü kalabalıklaşıyor ve kanıtları yeni bilgilerle gittikçe daha fazla önem kazanıyordu. Altenberg sadece bir başlangıç, uzun bir yolda bir adımdır. Toplantıya davetli olan gelişim biyoloğu Stuart Newman, 1969 müzik festivaliyle yapılan karşılaştırmayı ima ederek, "Bunun daha önce sözgeleşti

1962 yılındaki gibi doğaçlama bir tartışma olacağını tahmin ediyorum” diyordu.¹⁵

Pek çok bilim insanı, modernleştirilmiş bir sentetik teorisin ana hatlarını içeren taslaklarını sunarak konuştu, Stephen Jay Gould, devasa çalışması *The Structure of Evolutionary Theory* ile başı çekti, fakat görüşler hâlâ büyük ölçüde birbirinden farklıydı. “Altenberg 16” arasında da bir görüş birliği yoktu. Tam tersine, Massimo Pigliucci’nin cesareti kırılmamıştı. Ünlü bilim filozofu Thomas S. Kuhn’a atıfta bulunarak bu fikir çeşitliliğini, “bilim tarihinin bize öğrettiği gibi, genellikle çerçeve koşullarında bir değişimin eşlik ettiği” tipik bir fikir fırtınası olarak değerlendiriyordu.¹⁶ Bir başka deyişle, araştırmacıların çoğunluğunun onaylayıp onaylamadığına bakılmaksızın, süreç, Modern Sentez 2.0’ın düzenlenmesi hakkında açık bir tartışmayla halihazırda tüm hızıyla devam ediyor ve herhangi bir zamanda da sonuçlanıp 21. yüzyılın yeni, genişletilmiş evrim teorisi ortaya çıkarılacaktır. Ne şekilde olursa olsun, bu teorisinin içinde herhangi bir zeki tasarımcı kesinlikle dikkate alınmayacaktır.

Eleştirmenlere göre yeni ve kapsamlı bir evrim tablosunda yer bulması gerekenler bulmacanın hangi parçalarıdır? Bu soru, modern biyolojiyle ilgili araştırma alanlarının temsil edildiği bir toplantıda yöneltelseydi, çok sayıda el havaya kalkardı.¹⁷ Ancak bu, esasen evrimi konu alan bir kitap olmadığı için, burada çok az şey dile getirilebilir. Bu yazılanlar da en önemlileridir, en azından toplantıya katılanların çoğunun muhtemelen hemfikir olabildikleri konulardır.

Eco-Evo-Devo

Darwin’in zamanında önemli bir rol oynamasına rağmen, uzun yıllardır biyolojinin önemli bir dalının sentetik teoride

yer bulamadığından şikâyet edilir. Embriyoloji ya da onun modern eşdeğeri olan ve her şeyden önce İngilizce Evo-Devo kısaltmasıyla bilinen alt dalı gelişimsel biyoloji kastedilir; öyle ki bu alan da kendi adına evrim konusuna katkı sağlamak arzusunda (bkz. Bölüm 5). Yayımladığı son derece nitelikli kitaplarıyla gelişimsel biyolojinin en önemli temsilcilerinden biri olan Scott Gilbert, “Modern sentezin, büyük çoğunlukla üreme başarısı için yarışan yetişkinler hakkında bir dizi teori olduğunu, bir başka deyişle, başkalarıyla kıyaslandığında kimin en fazla çocuk bıraktığıyla ilgili olduğunu” yazar.¹⁸

Bununla birlikte yetişkin organizmaların eksiksiz bütün karakteristik özelliklerinin başarılı mı başarısız mı olacağını fenotipinin belirlediği ve fenotipin genotiplerinin basit bir kopyası olmadığı gerçeği, yani genlerinin toplamının, proteinlerindeki, anatomik yapılarındaki ve davranışlarındaki genetik bilginin değişmez, sabit bir çevirisi olmadığı göz ardı edilmiştir. Dölllenmiş yumurta hücresinden cinsel olgunluğa erişmiş yetişkin organizmaya doğru gelişim, çevresel etkilerin belirleyici bir öneme sahip olduğu, değişen koşullara göre şekillenebilen, son derece somut bir süreçtir.¹⁹ Ya da Scott Gilbert ve meslektaşları David Epel’in de ifade ettiği gibi, “Fenotip, basit bir genotip çözülmesi değildir”.²⁰ Varyasyonun önemli ölçüde başka nedenleri de vardır, özellikle epigenetik olarak, farekulağı teresinden (*Arabidopsis thaliana*’dan) insana kadar. Emma Whitelaw ve David Martin’e göre, “Son derece karmaşık bir genotip çeşitliliğin fenotip çeşitliliğe yol açabildiği gibi, aynı çeşitliliğin, çok çeşitli ve oldukça karmaşık epigenotiplerden meydana gelen tek bir genotipten kaynaklanabileceği” de bilinmektedir.²¹

İngilizce Eco-Evo-Devo kısaltmasıyla bilinen, ekolojik-evrimsel-gelişimsel biyoloji modern sentezin kapısını coşkuyla çalıyor ve içeri girmeye can atıyor. Oysa kapıyı kimse açma-

dığı gibi tersine içeriden sürgülüyor. Bu kitapta da dile getirilen, çevrenin olağanüstü büyük etkisine dair kanıtlar öylesine ezicidir ki, dışarıdan bakan biri olarak bazen insan, bu düşünceleri kendi tasarılarına eklemeyi gereksiz gören, sentetik teorisyenlerin inatçılık boyutundaki tepkilerini duyunca anlamadan başını sallamak zorunda kalır.

Darwin'ın zamanından 20. yüzyılın başlarına kadar, embriyoloji ve evrimsel biyolojinin hâlâ söyleyecek tonla şeyi vardı. Darwin *Türlerin Kökeni*²² adlı kitabında, "Embriyonik yapılardaki benzerliğin, kökenin ortaklığını gözler önüne serdiğini" yazar. Buna karşın embriyoloji, uzun süre tamamıyla tanımlayıcı bir bilim dalı olarak kaldı ve organizmayla ilgili değişimin nedenlerini araştıran, evrim biyologlarıyla bağlantısını hızla kaybetti. Sonuçta yeni gelişmekte olan genetik, bir ortak olarak kendini göstermeye başladı. Hem evrimciler hem de genetikçiler, yıllardır süregelen son derece verimli bir iş birliğine girerek benzersiz bir başarı hikâyesi yazdılar. Evrimciler ve genetikçiler, genler ve evrimsel değişimle uğraşırken, başkaları vücut ve vücudun oluşumuyla ilgileniyorlardı. İkisinin de birbiriyle hiçbir ilgisi yoktu. Gelişim biyologları bugüne değin oyunun dışındaydılar. Ernst Mayr, "Genetik programın fenotipe çevrilmesini sağlayan biyokimyasal mekanizmaların açıklığa kavuşturulması, doğal seçilimin bu genetik programı inşa ederken attığı adımlar hakkında kesinlikle hiçbir bilgi vermez" diyordu.²³

Buna karşı olan, Scott Gilbert ve David Epel ise, "Gelişim, genotipi fenotipe bağlayan, genleri morfoloji, fizyoloji ve davranışla ilişkilendiren art arda gelen olaylar zinciridir. ... Dokuların, organların ve organ sistemlerinin oluşturduğu ve değişebilen mekanizmalar anlaşılmadan evrim teorisinden söz edilemez. Ayrıca bu mekanizmalar ... hem genomu hem de çevreyi içerir" tespitinde bulunurlar.²⁴ Bir tane genetik program yoktur, çok sayıda genetik program vardır.

Epigenetik Kalıtım

Sentetik teori eleştirmenlerinin çoğunun en başta belirttikleri olay epigenetik kalıttır. Epigenetik ile gelişim arasında birçok dayanak noktası vardır. Epigenetik programlamalar gelişim sürecinde yaratılır, hücreyle ilgili düzenleyici mekanizmanın önemli bir parçasını temsil eder, hücre farklılaşmasını yönetir ve gösterirler, öte yandan erişkin yaşlara gelene kadar çeşitli çevresel etkenlerle değişikliğe uğrayabilirler. Epigenetik işaretler, canlı türlerinin zengin çeşitliliğine katkıda bulunmakla kalmazlar, aynı zamanda epialeller (yani farklı epigenetik işaret örüntüleri) kalıtımla aktarılabilir ve böylece tıpkı klasik genetik aleller gibi seçim nesnesi olurlar. Bu gerçekler bilimsel öğretilerle de çatışıyordu. Sentetik teori sadece genetik çeşitliliği tanır, dolayısıyla yalnızca bu kalıtsal olabilir.

Gerek Charles Darwin gerekse onun ülke içinde ve dışındaki destekçileri ve karşıtları, hatta sentetik teorinin mimarlarından oluşan büyük grup dâhil hepsinin ortak bir noktası vardır. O da istisnasız hepsinin erkek olmasıdır.

Buna karşın öne çıkan bazı kadın araştırmacılar da gelecekte söz sahibi olacaktır. Öncelikle anılmayı hak edenlerden biri Polonyalı Eva Jablonka'dır. Henüz beş yaşındayken ailesi 1957 yılında İsrail'e göç eden Jablonka, burada aldığı genetik eğitimini, susturulan X kromozomu hakkında yazdığı ödül alan bir tezle tamamlayarak genetikçi olur. Uzun yıllardır, Tel Aviv Üniversitesi'nde araştırma yapmakta ve ders vermektedir, üniversitenin Cohn Bilim ve Düşünce Tarihi ve Felsefesi Enstitüsü'nde kürsü sahibidir. Bugün hüküm süren epigenetik patlama dikkate alındığında takdirle sırtı sıvazlanması gereken biri varsa, o da işte bu içindeki enerjisi zar

zor fark edilen, sessiz ve çekingen tavırlı kadındır. Ancak, Altenberg Konferansı öncesinde sahnelenen oyun bunu bir kez daha kanıtlamıştır ki, Eva Jablonka gibi neredeyse 20 yıldır durmaksızın, bıkip usanmadan epigenetik kalıtım hakkında (çoğu da Londralı meslektaşısı Marion Lamb ile birlikte hazırlanmış) kitaplar yayımlayan birinin, 1990'ların ortalarında yerleşik öğretilere ters düşen *Epigenetic Inheritance and Evolution: The Lamarckian Dimension*²⁵ (Epigenetik Kalıtım ve Evrim: Lamarkçı Boyut) adlı bir kitabı yayımlamaya cesaret eden onun gibi birinin, olağanüstü vurdumduymaz, eleştirilere kulak asmayan ve kesinlikle araştırdığı konudan emin de olması gerekir. Günümüzde gerçekten de epigenetik kalıtım konusunda yapılan hiçbir çalışmanın, onun konuyla ilgili sayısız katkılarına atıfta bulunmadan geçtiği görülmemiştir.

Eva Jablonka, elbette Altenberg'deki Konrad Lorenz Enstitüsü'ne davet edilen bilim insanlarından biriydi. On beş erkek arasındaki tek kadındı. Bazıları onu "epigenetiğin baş rahibesi" diye adlandırıyordu. Bu söz, saygı olduğu kadar küçümseme hatta korku yüklü bir anlam içeriyordu. Eğer bir şeyle suçlanabilecek ya da kınanabilecekse, o da belki sarsılmaz azmi ve inadıyla yıllardır geçerli olan, adeta tabu gibi dokunulmaz evrim öğretisini yıkmaya çalışması olabilir. Eskisine yüzeysel değişiklikler yapmak yerine yeni bir evrim teorisini dayatan muhtemelen birkaç kişiden biriydi.

Eva Jablonka ve ortak yazarları tarafından neredeyse 20 yıldır tüm zorluklara ve direnişlere karşı ortaya konan epigenetik kalıtım, bugün sadece kendi içinde melezlenmiş sarı agouti farelerde değil, Linné tarafından çoktan tarif edilmiş pelorik yapılı nevruz otunda veya –bir ihtimal– İsveç'in Överkalix'inde açlık çeken ya da bolluk ve refah içinde yaşayan büyükbabalarda gözlenen inkâr edilemez bir gerçektir.

Bu araştırmaların geçmişini olduğu kadar iniş ve çıkışlarını, başarılarını ve hatalarını, tartışmaları ve bilimsel araştırmanın ayrılmaz parçası olan çözülmemiş problemleri anlatabilmek için özellikle iyi incelenmiş vaka çalışmalarına odaklandım. Oysa daha bir sürü örnek var. Hamilelik sırasında hormon uygulamasının epigenetik ve sağlıkla ilgili sonuçları olduğunu, en azından sonraki dört kuşağı etkilediğini kanutlayabilecek raporlardan bahsedebilirdim.²⁶ Dişiler, soyunda hormon benzeri maddelerle teması olan erkeklerden kaçınmışlardır, isterse bu temas embriyonik büyük büyükbabalara kadar uzansın, yani üç kuşak öncesinde kalmış olsun yine de erkeklerden uzak durmuşlardır.²⁷ İplik kurtlarında, çift sarmallı RNA üreten bakterilerle beslenmenin, en az on nesil boyunca morfolojik ve fizyolojik değişikliklere yol açması buna verilecek güzel bir örnek olurdu.²⁸

Eva Jablonka, uzmanlık alanıyla ilgili yayın ve kaynaklardan, bakteriler ve mantarlardan tutun da bitkilere ve hayvanlara kadar bütün canlılar âlemini kapsayan 100'den fazla epigenetik kalıtım örneği topladı.²⁹ İsraili araştırmacı, "Bu örneklerin çok büyük bir buzdağının ancak tepesini temsil ettiğine" inanıyordu.³⁰ Bunların çoğu, hiçbir şekilde örneğin soy-ıçi çiftleştirme yoluyla üretilmiş fareler kadar iyi incelenmemiştir. Pek çok durumda, hangi epigenetik mekanizmanın dâhil olduğu bilinmemektedir. Bazen epigenetik olarak değişikliğe uğramış fenotip, peloriada olduğu gibi kendiliğinden ortaya çıkar, ancak çoğunlukla, kimyasallar, bakteriler, radyasyon, yüksek sıcaklıklar, belirli temel bileşenlerden yoksun yiyecekler gibi, başka bir deyişle çevresel uyaranlar diyebileceğimiz belirli tetikleyiciler devreye girer.

O halde, kazanılan özelliklerin kalıtımla aktarılması da Lamarkçı boyutu olan ayrı bir gerçekliktir. Bilim insanlarının ve onlarla birlikte toplumun her kesiminin onlarca yıldır

buna gözlerini kapatmasının bir nedeni, bu olay karşısında duyulan kemikleşmiş, aynı zamanda siyasi motivasyonlu bir tiksinti olabilir. Batı Avrupa'da ve ABD'de sentetik teori törpülenirken, Trofim Denisoviç Lisenko ve yardımcıları Stalin Rusya'sında, otuz yıl boyunca devlet güdümlü bir tür Lamarkçılık uygulamaya çalıştılar; Batı bakış açısına göre kimsenin onunla ilgili hiçbir şey yapmak istemediği, bağışlanamaz, ideolojik temelli bir bilim günahıydı. Buna karşılık Uralların öte yakasında gen ve genetik, uzun zamandır gelişen Rus araştırmasını onlarca yıl geriye götürecek hayal ürünü şeyler olarak görülüyordu. Bilimde de soğuk savaş yaşanıyordu.³¹

Büyük Fransız biyolog Jean-Baptiste de Lamarck'ın, adına uğursuzluk gibi yapışan tartışmalı kavramla aslında çok fazla ilgisi yoktu, her hâlükârda pek çok çağdaşından farkı yoktu, ta Charles Darwin'e kadar. Yaşam boyu kazanılan özelliklerin kalıtımla aktarıldığı düşüncesi, o zamanlar neredeyse ortak kanıydı, organların kullanılmasının ya da kullanılmamasının sonuçlarıyla ilgili adeta görüş birliği vardı. Örneğin köstebeğin kazma işini gören ayakları gibi kimi organlar nesilden nesile çok iyi gelişirken, bir başkasında tıpkı mağara balığının gözlerinde olduğu gibi küçülmüş ya da kaybolmuştur görüşü gibi. Lamarck'ın hayatı boyunca emek verdiği işin günümüzde zürafanın boynu örneğine indirgenerek alay konusu edilmesi, Ernst Mayr ve modern sentez teorisinin diğer öncülerinden kalan bir çarpıtmadır. Bunun yanı sıra evrim biyolojisini gerekçelendirmeleri gerekiyordu, her yeni disiplin gibi bir nevi kuruluş efsanesine, bir de "kötü adamlar" ve "kahramanlar" diye ayrılan soy ağacına ihtiyaç vardı, neyin önemli olduğunu erkenden anlayanlar ve yanılan diğerleri.³² Lamarck'ın payına en kötü adam rolü düştü. En büyük kahramanlardan biri Alman biyolog August

Weismann'dı, çünkü onun adını taşıyan ve üreme hücreleri plazmasıyla yani üreme hücrelerinin protoplazmasında bulunan genetik bilgiyle vücut hücreleri plazması arasındaki bariyer, Lamarkizm hayaletini temelli olarak ciddi bilimsel teoriler çevresinden uzaklaştırdı. Weismann bariyeri, yaşam süresince sonradan kazanılan özelliklerin bir yolunu bulup üreme hücrelerine girerek gelecek nesillere aktarılmasını basit ve doğal bir şekilde imkânsız kılıyordu.

En azından Eva Jablonka'nın derlediği örneklerde, ne olursa olsun Weismann bariyerinde boşluklar olması gerekir. Öte yandan epigenetik kalıtımın üreme hücrelerini atlayan, basbayağı bedensel temasla gerçekleşen başkaca yolları vardır. Tıpkı daha önce sözü edilen, kendi özellikleri ve çevrenin etkilediği annelerin şefkatli davranışı gibi özel çevresel uyaranlar, dişi yavrularda kendi epigenetik durumlarının yeniden üretilmesine yol açar.

2009 yılında dünya sadece Darwin'in 200. doğum gününü ve türlerin kökeninin ortaya çıkışının 150. yılını kutlama fırsatı bulmakla kalmayacaktı. Tam 200 yıl önce Lamarck'ın başyapıtı *Philosophie Zoologique* (Zooji Felsefesi) yayımlanmıştı, Lamarck'tan özür dilemek, biraz olsun yapılan haksızlığı telafi etmek için iyi bir tarihti. Evrimin Fransız öncüsüne uzun süredir, iki açıdan yeterince haksızlık edilmişti.

Bitkiler, Epigenetik Ustalar

Buna rağmen hâlâ yanıtlanmamış sorular var. Eva Jablonka, epigenetik kalıtımın canlıların hepsinde meydana geldiğine ve prensip olarak her geni etkileyebileceğine inanmaktadır.³³ Derlediği epigenetik kalıtım vaka örnekleri hakkında "Her zaman her yerde olabilirler" diye yazıyordu.³⁴ Emma Whitelaw ve meslektaşları ise aynı fikirde değiller. Memeli

hayvanlardaki belgelenmiş örnekleri kazalar, erken embriyodaki epigenetik yeniden programlama esnasında meydana gelen silme hataları olarak görüyorlar, fakat bu hataları kanıtlayamıyorlardı. Çalışmalarının sonuçlarına bakıldığında görülmektedir ki, epigenetik kalıtımda gerçekte neyin aktarıldığı eskisi gibi belirsizdir (Bkz. 10. Bölüm).

Kim haklı? Bu olay nasıl değerlendirilecek? Yapay laboratuvar ortamında delikler mi açılıyor, sızıntılar “gerçek hayatta” ihmal edilebilir sızıntılar mı, yoksa daha ziyade epigenetik kalıtım mı, yani kapsamını yeni yeni anlamaya başladığımız, her yere nüfuz eden ikinci bir kalıtım sistemi mi? Bireyler arasındaki epigenetik farklılıklar, doğal popülasyonların çeşitliliğine ne gibi katkılar sağlar? Hayvanlar, dolayısıyla da insanlar için bu sorular henüz kesin olarak cevaplanamaz. Ancak son zamanlarda, bitki dünyasının incelenmesi heyecan verici bilgiler sağlamıştır.

Avusturya Bilimler Akademisi’nin ısıltılı, modern bir cam binasında, Viyana’daki Gregor Mendel Moleküler Bitki Biyolojisi Enstitüsü’nde çalışan iki uzman, Marjori Matzke ve Ortrun Mittelsten Scheid, “Bitkilerin epigenetik düzenlemenin ustaları olduğunu” söylüyorlar. “Bitkiler önemli bütün epigenetik mekanizmaları kullanırlar ve genellikle başka canlılar aleminde³⁶ benzeri görülmedik şekilde incelikle işleyerek düzeltmeler yaparlar”. İki araştırmacı da³⁷ bu cümleyi yazdığında, Fransa’daki çalışmalardan henüz haberdar değillerdi. Yoksa kendilerini çok daha coşkuyla ifade ederlerdi. Genişletilmiş sentetik teori üzerinde titizlikle çalışan “Altenberg 16” araştırma grubuna göre bu sonuçlar muhtemelen çok geç kalmıştı.

Epigenetik gibi çok dinamik bir bilim dalı hakkındaki bir kitap üzerinde çalışırken, baskıdan birkaç gün ya da birkaç hafta sonra, büyük bir çabayla geliştirilen bilim dalının temel yönlerine yeni bir bakış açısıyla bakılabileceği veya kesinlikle dikkate alınması gereken yeni ayrıntıların sunulmasını zorunlu kılan çalışmaların yayımlanabileceği kâbusu insanın peşini bırakmaz. Sonuna kadar en yeni kaynakları ve yayınları kullanmaya çalıştım. Bu kitapta sunulan araştırma sonuçlarının çoğu 2007 ile 2009 yıllarına kadar uzanır. Fakat bir yerde ister istemez bitmesi gerekir, sonuçta yayıncıya belli bir tarihte teslim edilmesi gerekir.

Neyse ki geri dönüşü olmayan bu vahim durum meydana gelmeden kısa süre önce, şans eseri 2009 Haziran'ında tam bir düzine Fransız araştırmacının ortak çalışması masamın üzerine yayılmıştı. Herhalde şimdiye dek başka hiçbir şey başımı bu kadar ağrıtmamıştır diye düşünmekten kendimi alamıyorum (hiç kuşkusuz artık başımı başka işler ağrıtacak). O zaman Frédéric Hastanesi ve Vincent Colot laboratuvarlarında yukarıda sorulan sorulara cevaplar verilmeye başlanmıştı. Cevaplar o kadar etkileyicidir ki, gelecekte bitkiler üzerinde yapılan popülasyon genetiği çalışmaları, epigenetik boyuta gereken dikkat gösterilmeden neredeyse yürütülemecektir.³⁸

Fransız araştırmalarının konusu, botanikçilerin meyve sineği olan farekulağı teresidir (*Arabidopsis thaliana*) (bkz. 11. Bölüm). Son yıllarda, *Arabidopsis* genomundaki epigenetik işaretlerin son derece ayrıntılı haritaları başarıyla oluşturulmuştur.³⁹ Hayvanlarda olduğu gibi hem transpozonların hem de kodlama genlerinin karakteristik metilasyon modellerine sahip olduğu görülmüştür. Kodlama yapan genler kalıtsaldır, ancak bitkilerin sonraki nesillerinde pek de kararlı

olmadıkları anlaşılmıştır. Bu da *Arabidopsis*'te bulunan siRNA'ların, çift sarmallı RNA'dan ortaya çıkan ve RISC enzim kompleksiyle birlikte tamamlayıcı dizi avına çıkan şu minik şeytanların, sadece transpozonları hedef almasıyla açıklanır. O halde bu genom parazitlerinden biri, metilasyonunda delikler açıldığı için görünür olunca, RNA müdahalesi genomu musallat olanların derhal icabına bakmaya çalışır. Benzer nitelikte hiçbir düzeltici metillenmiş gen dizileriyle ilgilenmez.

Metilasyon, kodlayıcı genlerde, transpozon dizilerinden belirgin biçimde daha az gerçekleşir, ancak bunların modelleri *Arabidopsis*'in çeşitli ekolojik türleri arasında ciddi farklılıklar gösterir.⁴⁰ Peki bu farklılıklar ne anlama gelmektedir? Bitkilerin fenotipi açısından birtakım sonuçlar doğururlar mı? Bir değişiklik sebebi midirler?

Şimdiye kadar bu soruların cevaplanması, farklı habitatlarda yetişen çeşitli *Arabidopsis* türleri arasında, başka organizmalarda da olduğu gibi sadece epigenetik değil, aynı zamanda pek çok genetik farklılıklar bulunması, ayrıca hangi özelliklerin oluşumunun epigenetik, hangilerinin genetik gerekçelere dayandırıldığını ayırt etmenin imkânsız olmasından dolayı başarısızlıkla sonuçlandı. Bitkilerin fenotipi her zaman, ikisinin de akıl sır ermeyen bir karışımı olarak karşımıza çıkar.

Pelorik çiçekli nevrüz otunda değişik çiçek şeklinden tek bir gen sorumludur, bu yüzden sadece değişik fenotipten dizi farklılıklarının mı yoksa epigenetik faktörlerin mi sorumlu olduğunun kontrol edilmesi gerekir. Fakat çoğu özellik, hatta en ilginç olanları karmaşık yapıdadır. İster bitkilerde ister hayvanlarda olsun, sağlıklı ya da hasta organizmalarda olmaları fark etmez, pek çok genden etkilenirler. Epigenetik ile genetik nedenler arasında hemen ayırım yapmak öylesine zordur ki, şimdiye kadar buna kalkışan olmamıştır.

Frédéric Hastanesi ve Vincent Colot laboratuvarlarında çalışan Fransız araştırmacılar şimdi bu sorunun akıllıca üstesinden gelmeyi başardılar.⁴¹ Yabani *Arabidopsis* bitkilerini genetik olarak hemen hemen aynı mutantla hem normal hem geri çaprazlayarak, yalnızca metilasyon örüntülerinde farklılık gösteren 500'den fazla bitki dizisi elde ettiler.⁴² Tıpkı daha yaşlı tek yumurta ikizleri gibi, genetik olarak özdeş fakat epigenetik olarak farklıydılar; bu yüzden, kendi içlerinde meydana gelen varyasyon –çiçeklenme zamanı ve olgun bitkilerin boyları araştırıldığında– tek başına epigenetik nedenlere dayanıyordu.⁴³ Araştırmacılar böylece ilk defa bunların karmaşık özellikler üzerindeki etkilerini ölçme fırsatı buldular. Onların ortaya koyduğu şaşırtıcı sonuçlar şunu gösteriyordu: Fenotip üzerindeki etki oldukça büyüktür, gerçekten de varyasyon genişliği genetik olarak farklı bireylerde olduğu gibi benzer boyutlardadır. Dahası, 500 bitki soyunun epigenetik farklılıkları, kendi kendine döllenme esnasında en az sekiz nesil boyunca değişmeden kalıtımla aktarılmıştır.

Fransa'da yetiştirilen *Arabidopsis* soylarındaki epigenetik farklılıklara çevrenin sebep olmadığını, tersine melezlenmiş varyanttaki, genom çapında DNA metilasyonunun önemli ölçüde azaltılmasını sağlayan mutasyona uğramış bir gen vasıtasıyla tesadüfen ortaya çıktığını bir kez daha belirtmekte fayda var. Bu bitkilerin hepsi de neredeyse aynı genoma sahip olmakla birlikte, şimdiye kadar sadece tek tük analiz edilmiş epigenomları farklıdır. Fakat bunun epigenetik varyasyonun önemine dair cevaplanması gereken temel soruyla ilgisi yoktur.

Fransızlar artık daha başka soruları cevaplamak için mükemmel bir hareket noktasına sahiptirler. Araştırma çevreleri bu nedenle onları kıskanıyor olmalıydı. Şimdi, hangi DNA dizilerinde hangi epigenetik örüntülerin incelenen

özellikler için önemli olduğu ve fenotiplerde bu şaşırtıcı çeşitliliğe yol açan biyokimyasal yolların tam olarak neye benzediği ayrıntılı olarak açıklığa kavuşturulabilir. Aralarında Paris, Evry, Versailles ve Orsay'daki enstitülerin de bulunduğu diğer kuruluşlardan çok daha ilginç şeyler beklenebilir.

Epigenetik çeşitlilik ve kalıtım böylece evrimin ana kahramanları haline geldi. Elbette, bu sonuçların doğrulanıp başka organizmalara aktarılıp aktarılamayacağını bekleyip görmek gerekecek. Öte yandan yazarlar "karmaşık özelliklerin kalıtımından yalnızca DNA'nın dizi varyasyonunun sorumlu olduğuna dair görüşün büyük ölçüde yeniden gözden geçirilmesi gerektiği" konusunda şüpheye yer bırakmazlar. Şimdiye kadar epigenetik boyutun varlığını kabul etmeyen sentetik teori için de aynı durum geçerlidir. 21. yüzyılın Darwin'i, Lamarck gibi Fransızca bir isim mi taşıyacak?

Karmakarışık Genetik Asimilasyon

Modern sentez temsilcilerinin bugün karşılaştığı mantıksız talepler, şimdiye kadar söylenenlerin çok ötesine geçiyor. Genetiğin ötesinde başka kalıtsal sistemler olduğu gibi, çevre de yalnızca varyasyonları seçmekle kalmaz, aynı zamanda genetik olarak olası farklı fenotiplerden hangisinin gerçekleştirileceğini de kesin olarak belirler; hatta bazı eleştirmenler, çevrenin yeni fenotipler oluşturmaya yardımcı olduğunu iddia eder.

Şimdilerde Kosta Rika'da çalışan Harvard mezunu Mary Jane West-Eberhard, 2003 yılında, bazılarının acımasızca eleştirdiği, buna karşın kimilerinin de Darwin'den bu yana evrim konusunda yazılmış en önemli kitap diye övdüğü çok esaslı bir çalışma sundu. Bu eser, iyi düzenlenmiş gibi görünen ilişkileri tepetaklak etti.⁴⁴ West-Eberhard birkaç yıl sonra, "Genel görüşün aksine, çevrenin neden olduğu yenilikler,

mutasyonlarla ortaya çıkanlardan daha büyük bir evrimsel potansiyele sahip olabilir. Dolayısıyla genler, evrimsel değişimde büyük olasılıkla liderden ziyade çoğunlukla halef olabilirler”⁴⁵ diye yazıyordu. Affedersiniz ama bu da nedir? Önce yeni bir fenotip ortaya çıkmalı, sonra da genetik değişim mi olmalı? Bu noktaya gelindiğinde, sentetik teorinin hoşgörülü savunucuları bile herhalde öfkeden köpürmüştür.

Bitkiler için geçerli olan şeyin hayvanlar için de mutlaka geçerli olması gerekmez. Bitkiler kendilerini rahatsız hissettiklerinde, yazlar çok sıcak ve kışlar çok soğuk olduğunda, kuraklık dayanılmaz hale gelmekle tehdit ettiğinde ya da virüslerin veya avcılarının saldırıları yaşamı tehdit edici boyutlara ulaştığında kaçamazlar. Kelimerin tam anlamıyla çevreleriyle bütünleşmiş durumdadırlar, aynı zamanda tohumlarının yayılması çoğu kez belli bir alanla sınırlıdır. Bu koşullar altında, stresli durumlarda genetik reaksiyon olasılıklarından başka, şans eseri meydana gelen genetik bir mutasyondan daha hızlı ve daha esnek biçimde etkisini gösteren mekanizmalara sahip olmak bir avantaj olacaktır. Başarı ya da başarısızlığa sonuçta sadece bir şey karar verir, o da çalıştığı varyasyonların nasıl oluştuğuna aldırmayan doğal seçilimdir.

Çevresel etkilerin tetiklediği epigenetik değişim tam da bu işi görür. Çalışmalar, aşırı çevresel koşulların ve genomik şokların birdenbire epigenetik varyasyonun ortaya çıkmasına, bununla birlikte yeni fenotiplerin oluşmasına yol açabileceğini gösteriyor.⁴⁶ Bitki böylece hayatta kalma şansını artırır, çünkü ortaya çıkan varyantlardan bazıları, olumsuz koşullara doğal çeşitlerden daha iyi dayanabilir. Fransızların yaptığı araştırmalar, *Arabidopsis*'teki epigenetik varyasyonların büyük bir kısmının, en az sekiz nesil boyunca istikrarlı bir şekilde kalıtımla aktarıldığını göstermiştir. Bütün bu

bilinenlere göre, birden ortaya çıkan bir epimutasyon örneği olan peloria, İsveç'in Roslagen şehrinde 250 yıldan uzun bir zaman varlığını sürdürmüştür. Belki de epigenetik kalıtım kolu, özellikle de değişime neden olan çevresel uyaran etkisini sürdürdüğü müddetçe, gelecekte daha da uzun yıllara, 20, 50 hatta 100 nesil ötesine uzanabilir. Büyük ve ani değişiklik zamanla azalıp sonra da yok olmuş olabilir, bunun üzerine bitkiler de, epigenetik işaretler kararsız ve geri döndürülebilir olduklarından, her zamanki işleyişlerine dönebilirler.

Sürekli değişen koşullarda, yüzlerce, binlerce veya on binlerce nesil boyunca hayatta kalmak için, çevrenin tetiklediği bir fenotipin sağlamlaştırılması, istikrara kavuşturulması gerekiyordu. Epigenetik değişikliklerde daima tesadüfün öngörülemezliği işin içine girer. Şüphesiz faydalı bir özellik genetik bir temele sahipse uyum gücü artar, çünkü o zaman genomun DNA dizilimine iyice yerleşerek, sağlam ve son derece güvenilir bir şekilde muhafaza edilebilir, korunup tekrar başka nesillere aktarılabilir. Organizma, çevreden gelen bir sinyale cevap olarak zaten bu fenotipi oluşturabilecek yetidedir, ancak bu yeteneğin genetik olarak sabitlenmesi ve kendisini tetikleyen çevresel uyarandan bağımsız olması gerekir. Ama bu nasıl olmalı? Başarılı epigenetik varyantlar, bir nebze de olsa genom diline çevrilebilirler mi?

Modern sentezin mimarlarınca görmezden gelinen iki ilginç araştırmacı, İngiliz biyolog Conrad Hal Waddington ve Rus Iwan Schmalhausen, 50 yıldan uzun bir zaman önce olası bir yol gösterdiler. Oldukça uzun zaman önce yapılan deneyler ilk ipuçlarını veriyordu. O zamanlar yapılan bu deneylerde tırtıllar bir sıcaklık şokuna maruz bırakıldılar. Daha sonra kozalarından çıkan kelebeklerin kanatlarında,

tamamen farklı iklim koşullarında yaşayan türdeşlerinden tanıdık gelen değişik desenler görüldü. Sıcak ya da soğuk şokundan ortaya çıkan bu varyantlar, başka coğrafi ırkların fenotipini taklit ettikleri için fenokopi olarak adlandırılmıştır.

Conrad Waddington ünlü meyve sineği *Drosophila melanogaster* ile deneyler yaptı, eter gazlarıyla birlikte başka gazlarla onları işlemekten geçirdi. Bu deneylerde, küçük bir canavar meyve sineği ortaya çıktı; bu canavar, sineklerde olan tipik bir çift kanat yerine birden, iki çift kanat sahibi oluvermişti.⁴⁷ Waddington şekilsiz sinekleri birbiriyle çaprazlayarak her yeni neslin embriyolarını tekrar eter buharına maruz bıraktı. 20 nesil sonra sinekler eter olmadan da dört kanatlı çıkıyordu, başlangıçta çevresel bir uyarının tetiklediği özellik, sonuçta uyarı yokken de oluşmuştu. O zamanlar henüz ne gen dizilimi yapılabilmiş ne de epigenom analiz edilebilmişti, fakat daha sonra her şey, çevrenin tetiklediği bir özelliğin nesiller sonra genetik olarak sabitlenmesi gibi görünüyordu. Araştırmacılar bu doğa olayı için genetik uyum ya da benzeşme (asimilasyon) kavramını icat ettiler.

Iwan Schmalhausen, bu ve benzeri sonuçlara bir açıklama getirdi. Çevrenin yarattığı ciddi rahatsızlığın, eter şokunun, daha önce sineklerde bulunan, ancak hiçbir etkisi olmayan genetik yatkınlıkları görünür kıldığı varsayımında bulundu. Waddington, bu genlerin bir eşik değerini etkilediğinden şüpheleniyordu. Çevresel etkiler bu değeri aştığında, o vakte kadar gizlenmiş olan potansiyel geliştirilir. Tekrarladığı çaprazlamalar ve eter şoklarıyla, normal koşullar dört kanatlı sinekler üretmeye yeterli oluncaya dek bu eşik değerini düşürmekten başka bir şey yapmazdı.

Çağın dönüm noktası gelmeden, Waddington'un deneylerini iki Amerikalı araştırmacı tekrarlayıp doğruladılar.⁴⁸ Gerçekten de *Drosophila* popülasyonunda, bir genin farklı

duyarlılıklarla tam da gözlemlenen dört kanatlı görünüşe yol açan dört farklı alelinin bulunduğunu göstermeyi başardılar. Ivan Schmalhausen'ın yorumu en azından bu durum için doğru görünüyor. Peki ya diğerleri için?

Hsp90

“Bildiğimiz kadarıyla, evrimsel değişim sürecini çevreye tepki olarak destekleyen bir moleküler mekanizmanın ilk kanıtını gösterdik.”

Bu cümle, 1998 yılında çalışmaları⁴⁹ *Nature* dergisinde yayımlandığı sırada Chicago Üniversitesi, Howard Hughes Tıp Enstitüsü'nde çalışan iki bilim insanı, Suzanne Rutherford ve Susan Lindquist tarafından kaleme alındı. Schmalhausen'ın varsayımına olağanüstü başka bir doğrulama getirdiler. Genomda şimdiye kadar hayal bile etmediğimiz böyle birkaç olasılık uykuda bekler.

Rutherford ve Lindquist de *Drosophila* ile, daha doğrusu, İngilizce söylenişinin (Heat Shock Protein 90) baş harfleriyle anılan Hsp90 “ısı şoku proteini”ni etkileyen özel bir mutantla çalıştılar. Bu en yaygın hücre proteinlerinden biri olan ve ilkel bakteriler dışında bütün canlılarda görülen çok sıra dışı bir bileşiktir. Hsp90 bir şaperondur (yani bir muhafızdır, refakatçidir); başka protein moleküllerinin içinde bulundukları ortamın doğru düzgün şeklini almalarına ve aldıkları bu şekli korumalarına yardımcı olan bir proteindir. Isı şoku proteinleri adlandırması, hücrelerin bir ısı şokundan sonra bu bileşiklerden daha da fazla üretmesinden kaynaklanmaktadır. Nedeni gayet basittir, hayatında bir kez olsun yumurta pişirmiş veya biftek kızartmış herkes için bilinen bir şeydir, proteinler ısıya duyarlıdır. Daha yüksek sıcaklıklarda doğallıkları bozulmaya başlar, karakteristik özelliklerini ve gerçekleştirmeleri gereken biyolojik görevleri için şart olan hacimsel

yapılarını kaybederler. Böylesine acil bir durumda, ısı şoku yardımcıları, darmadağın olmuş proteinlerin tekrar gerçek moleküler özlerine dönmelerine yardım etmeye hazırdır. Isı şokundan sonra birçok hücre proteini bu yardıma ihtiyaç duyar, böylece ısı şoku yardımcılarının üretimi artırılır. Yapısal değişiklikler şaperonların yardımıyla giderilemeyecek kadar ciddiye, onarılamayacak kadar hasar görmüş protein molekülleri sindirim enzimlerine aktarılır ve atılır.

Hsp90, özellikle bir hücre içerisinde ve bir hücre kümesinin hücreleri arasındaki iletişimi üstlenen sinyalizasyon proteinlerinde uzmanlaşmıştır. Hücre döngüsünün ve gelişiminin düzenleyicileri olarak, temel öneme sahiptirler. Bir organizmanın mutasyona uğramış iki Hsp90 geni varsa veya ısı şoku proteininin çalışması engellenirse, o organizma yaşayamaz. Bu nedenle mutasyona uğramış aleller, genin sağlam bir versiyonunu da içeren sadece karışık *Drosophila* suşlarında elde edilebilir. Suzanne Rutherford ve Susan Lindquist bu tür suşlara daha yakından dikkatle baktıklarında, vücutlarının her yanını etkileyen anatomik anormallikleri olan çok sayıda sıra dışı sinek fark ettiler. Anormallikler göğüslerinde ve karınlarında, bacaklarında, kanatlarında ve gözlerinde bulunuyordu, dahası böceklerin tanınması için çok önemli olan ve çoğunlukla da duyu organlarını saklayan kıllarla ilgiliydi.

İki araştırmacı da bu suşları laboratuvarlarından çeşitli türlerle çaprazlayarak her seferinde aynı sonucu elde ettiler. Mutasyona uğramış Hsp90 aleli taşıyan sinekler, bu değişikliklerin gözlerde ve baş bölgesinde yoğunlaşmasına veya vücudun diğer kısımlarında ortaya çıkmasına bağlı olarak, son derece yüksek oranda her türlü fiziksel tuhaflığa sahip olma eğilimindeydiler. Ayrıca anormal fenotiplerin bazıları özellikle daha yüksek sıcaklıklarda, bazıları da daha düşük

sıcaklıklarda ortaya çıktıklarından ortam sıcaklığının bir rol oynadığı anlaşılmıştı.

Araştırmacılar üç açıklama üzerinde düşündüler. Mutasyona uğramış gen, hayvanların gelişimleri sırasında çevreye aşırı duyarlılıkla tepki vermelerine yol açmış olabilirdi; bu durumda etkilerin genetik bir temeli olmayacaktı. Mutasyona uğramış Hsp90 geninin artan bir mutasyon oranına yol açtığı da düşünülebilirdi. Son olarak da, anormal fenotipik varyasyon, her zaman var olan, ancak ilk önce mutantta kendini gösteren bir genetik çeşitliliğin sonucu olabilirdi. Daha başka araştırmalar, üçüncü ve en ilginç olasılığın gerçekten doğru olduğunu gösterdi. Mutasyonla azalan Hsp90 yoğunluğunda, sineklerin hücrelerinde birdenbire normal Hsp90 içeriğiyle asla gerçekleştirilemeyen çeşit çeşit gizli olasılık ortaya çıktı.

Bu yeni varyantlar her defasında birbiriyle çaprazlandığında, örneğin şekli bozuk gözleri olan soyla melezlendiğinde, görünüşleri dikkat çekici sinek sayısı artmaya devam etti. Altıncı ve yedinci nesilde, hayvanların yüzde 80'inden fazlası değişen fenotipi gösterdi. Araştırmacılar Suzanne Rutherford ve Susan Lindquist, melezlemeler için sinekleri özellikle her defasında etkilenmiş, zarar görmüş özelliğe göre seçtiler, yani sineklerin aynı zamanda Hsp90 mutasyonunun taşıyıcıları olup olmadığını kontrol etmediler. 16 ila 20 nesil arasında bunu telafi ettiler ve halen mutasyona uğramış geni taşıyan, şekli bozuk gözlü sineklerden bir tane bile bulamadılar. Değişen fenotip, genetik olarak sabitlenmişti ve tuhaf oluşumu tetikleyen Hsp90 genindeki mutasyondan bağımsızdı. Seçici üreme yoluyla şekli bozulmuş gözler standart fenotip haline gelmişti.

Yıllardır yapay koşullarda tutulan laboratuvar türleri, pek çok yönden vahşi hayvanlardan farklıdır. Soy içi çift-

leştirme yoluyla üretim nedeniyle ve doğal koşulların güçlü seçici baskısı olmadan hayvanlar genetik olarak yoksullaşır ve daha az kararlılık gösterirler. Emin olmak için iki kadın Chicago'daki laboratuvarlarından çıkıp doğada yaşayan yabani *Drosophila* sineklerinden yakaladılar, daha sonra da bunları mutasyona uğramış suşlarla çaprazladılar. Bu şekilde ortaya çıkan sineklerin çoğu yine çeşitli fiziksel anormallikler gösterdi. Demek ki "sessiz polimorfizm" olgusu dışarıda, gerçek hayatta da vardır.

Bu setin yıkılması nasıl açıklanabilir? Isı şoku proteini Hsp90 moleküler bir tampon görevi görür. Sorumluluk alanında bulunan genleri mutasyona uğramış ve az da olsa değişik aminoasit zincirleri üreten pek çok hayati proteini, sapmalara rağmen gen işleyişini garanti altına alacak şekilde yeniden şekillendirebilmektedir. Aynı durum, ortamın rastgele dalgalanmaları ve kararsızlığı sonucu oluşan moleküler değişiklikler için de geçerlidir. Hsp90 bu etkilerin tamamını yönlendirerek en sonunda daima belirli sınırlar içinde değişen ve değişikliklerden hiçbirinin görülmediği yabani türün yaratılmasını sağlar. Bu şaperonun koruyucu tabakası altında, bu yüzden çok sayıda mutasyon, kendilerini hiç belli etmeden, hiç iz bırakmadan ve seçilimin kontrolüne girmeden uzun sürede birikebilir.

Bununla birlikte aniden ortaya çıkan stres durumlarında, laboratuvar da ısı şoku veya eter buharıyla etkili bir şekilde taklit edilen durumlarda, birdenbire başka bir sürü protein Hsp90'ın yardımına ihtiyaç duyar. Yardım isteyen protein sayısı o kadar çoktur ki hücre çapında üretim artmasına rağmen, artık mutasyonlu genler tarafından üretilen, hafif değişikliğe uğramış aminoasit zincirlerinin hepsini birden düzenlemeye yetecek kadar Hsp90 molekülü bulunmaz. Normal şartlarda nesiller boyu gizli kalmış olan şey, birdenbire engel-

siz başka bir gelişim yolunda etkisini göstererek kısa süre içerisinde bir sürü yeni görünüş yaratabilir. Son derece farklı anatomik yapıları ve vücut fonksiyonlarını etkiler, fakat ilginç bir şekilde bütün organizmalarda oldukça iyi korunan bizzat Hsp90 genini asla etkilemez. Bu yeni varyantların çoğu, kısa süre sonra tekrar ortadan kalkacaktır, ancak bazıları değişen çevre koşullarında orijinal oluşumdan daha iyi performans gösterebilecektir. Suzanne Rutherford ve Susan Lindquist'in deneylerinde olduğu gibi, seçim popülasyon-daki bu genetik varyantları zenginleştirecek ve birkaç nesil sonra yeni fenotipler, Hsp90 koruma sisteminin işleyişinden veya işlemeyişinden bağımsız hale gelecektir. Bu, fazlasıyla Schmalhausen ve Waddington'un genetik asimilasyonunu hatırlatan bir süreçtir. Fosil kayıtlarında paleobiyologların ani morfolojik değişiklikler gibi görünen şeylerle karşı karşıya kaldıkları birçok örnek var. Hsp90 ve moleküler tampon olarak rolü bir açıklama sağlayabilir. Paleobiyologların fosil kayıtlarında görünüşte ani morfolojik değişikliklerle karşılaştıkları birçok örnek vardır. Hsp90 ve moleküler tampon olarak işlev görmesi belki bir açıklama sağlayabilir.

Hsp90, bitkiler dâhil hemen hemen tüm organizmalarda bulunur. Susan Lindquist, *Drosophila* ile yaptığı deneylerden on yıl sonra, Chicago, Cambridge ve Harvard'dan bir ekiple, Hsp90'ın *Arabidopsis* üzerindeki etkilerini araştırarak daha da çarpıcı etkiler buldu.⁵⁰ Hsp90 üretimi kesintiye uğradığında yeni ortaya çıkan farekulağı teresi fenotipleri, "bir bitkinin yaşam döngüsündeki en önemli kararlardan biri" olan çiçek oluşum zamanına denk gelmişti.⁵¹ Bu yeni fenotipler otçullara karşı daha büyük bir dayanıklılığı da beraberlerinde getirmişlerdi, değişen yaprak sayıları ve şekilleriyle farklı

pigmentasyon göstermişlerdi. Ayrıca *Arabidopsis*'in epeyce büyük, gizli bir genetik varyant deposu vardır, gerçekten depo o kadar büyüktür ki bitkinin hemen hemen her özelliği bundan potansiyel olarak etkilenebilir. Çevrenin tetiklediği stresin görece hafif biçimleri bile Hsp90 konsantrasyonunun azalmasını ve dolayısıyla yeni fenotiplerin ortaya çıkmasını sağlarlar. "Organizma, gelişim ve çevre arasında merkezi bir ara yüz"⁵² olan Hsp90, bu nedenle evrimsel değişim ve dönüşümü önemli ölçüde hızlandırabilir.

Amerikalı bilim insanlarının 2003 yılında *Drosophila*'da tekrar karşılaştıkları bir olay daha hızlı tepkiler vermelerine olanak sağlar.⁵³ Bu olay ısı şoku proteininin şaşırtıcı yeteneklerini epigenetik kalıtım mekanizmalarıyla birleştirir. Araştırmacılar, Hsp90'ın çevresel stres nedeniyle azalan faaliyetinin sadece gizli varyasyonun görünüşünü şekillendirmekle kalmayıp, aynı fenotipleri üreten kromatin yapısında da ani bir epigenetik değişikliğe yol açtığını ve birkaç nesil boyunca kalıtımla aktarılacak sonuçta normal Hsp90 faaliyetinde muhafaza edildiğini gösterebildiler. Bu nedenle yararlı bir özelliğin hemen genetik olarak yerleşip sabitlenmesi gerekmezdi, tersine öncelikle epigenetik olarak da kontrol edilebilirdi. Bu durum organizmaların hâlihazırda var olan genetik varyasyonun ayıklanmasını bekleme zorunluluğunu ortadan kaldırdığı için, sonuç olarak ciddi bir zaman kazanımı sağlar.

Frédérick Hastanesi ve Vincent Colot'un ekibi de benzer kanıtları ileri sürer. Fransızlar farekulağı teresinde kanıtlandıkları fenotipin epigenetik yönlendirmesinin, "popülasyonlara uyum sağlanabilir ortamı keşfetmeleri ve sonuçta genetik asimilasyona yol açabilecek bir süreçte nötr mutasyonları ... toplamaları için yeterli zaman tanıdığını" vurgularlar.⁵⁴ Başarılı bir genetik sabitleme garanti değildir. Hsp90 koruma kalkanı altında bile uygun mutasyonlar oluşturulamaz.

Epigenetik olarak yönetilen bu ara çözümlerle organizmalara önemli avantajlar sağlanır, aynı zamanda doğal popülasyonların değişen çevre koşullarına neden beklenenden daha hızlı uyum sağlayabildiği açıklanabilir.⁵⁵ O zaman demek ki organizmaların tepkisi, şimdiki teorinin iddia ettiği gibi şans eseri verilmiş bir tepki olamazdı, tersine döllenmiş yumurta hücresinden tamamlanmış bir organizma oluşumuna kadar geçen gelişim süreçlerinin doğasında bulunan, esnekliğin ve kolay uyum sağlayabilmenin bir sonucudur. Epigenetik olarak kontrol edilen, yeni fenotip doğal seçilimin sıkı değerlendirmesini neredeyse birkaç nesil boyunca başarıyla atlatıp hayatta kalabilirdi, öte yandan sadece tek tek bireyleri ve belki onların yakın akrabalarını etkileyen, bu nedenle de bir popülasyonun standart genetik donanımına dâhil oluncaya kadar katetmesi gereken uzun bir yolu olan mutasyonlardan farklı olarak, bu fenotip bir popülasyonun birçok üyesinde aynı anda gelişebilirdi, işte bu da bu özelliğin yayılmasını ve dolayısıyla evrim sürecini büyük ölçüde hızlandırabilirdi.

Genom, epigenom ve çevre, tek tek bireylerin gelişiminde olduğu kadar evrimde de el ele çalışırlar. Bu iş birliğinin yöntemlerini tam olarak çözmek için araştırmacıların önünde daha yapmaları gereken dünya kadar iş var. Bununla birlikte şimdilerde modern sentez savunucularının kafa yorması gereken çok ağır bir ispat yükü bulunmaktadır. Sorun, yeni binyılın genişletilmiş yeni bir evrim teorisine ihtiyacı olup olmadığı değil, aksine bu teorinin ne zaman formüleleştirileceği ve genel kabul göreceğidir. Bu, genlerin eskisinden çok daha küçük rol oynayacağı bir teori olacaktır. Jack Cohen'in tam on yıl önce sarf ettiği ve muhtemelen de kışkırtıcı olduğu düşünülen, ancak büyük ölçüde doğru kabul edilen, "Ete

kemiğe bürünmüş DNA'nızsınız" sözü, bugünün bilgileri ışığında tamamen saçma görünmektedir.⁵⁶ İnsan genom projesiyle zirveye ulaşan eski gen merkezli görüş güncelliğini yitirmiştir ve onun yerini tam olarak neyin alacağı konusunda hâlâ belirsizlik olsa da üzölmek için bir sebep yoktur. Tam tersine! Çevresel etkilere, esnek ve belirgin bir şekilde tepki verme konusunda defalarca kanıtlanmış yetenekleri, özellikle de bu etkiler sayesinde kazanılan yeni özelliklerin kalıtımla aktarılabileceğine dair kanıtlar çoğaldığında organizmalara gelecekte evrimin gerçekleşmesinde çok daha aktif bir rol verecektir. İlk önce insan toplumunun bu değişikliklerle nasıl başa çıkacağının görülmesi gerekir. Hiç kuşkusuz hastalıkta ve sağlıkta, kalıtımla gelen genlerin zapt edilemez gücüne başvurulduğunda, yani bu genler yardıma çağrıldığında, bireylere eskisinden çok daha büyük bir sorumluluk yüklenecektir.

İnsanlarda epigenetik kalıtımın kanıtı zayıftır.⁵⁷ Bununla birlikte, anne karnındaki fetüsten çocukluğa, oradan yaşlılığa uzanan süreçte çevrenin epigenetiğin dolambaçlı yolundan geçip bizim üzerimizde şekillendirici bir etkiye sahip olduğundan da şüphe duyulamaz. Bilim felsefecisi Lenny Moss bir adım daha ileri gidiyor. En göze çarpan özelliği muazzam uyum kabiliyeti ve esneklik olan *Homo sapiens*'te epigenetik mekanizmaların son derece önemli olacağı tahmininde bulunuyor.⁵⁸

Sonuç

Umarım sizi, henüz genç bir bilim olan epigenetiğin, biyolojinin çeşitli yönlerine büyüleyici yeni bakış açıları sunduğuna ikna edebilmişimdir. Ben yine de bu kitabı yalnızca bir veya birkaç epigenetikçinin görüşlerine göre geleceği tasvir eden, müthiş fırsatlar hakkında duyulan sevinçle değil, tersine coşku frenine temkinli ama fark edilir şekilde basma uyarısıyla bitirmek istiyorum. Bağlantılar kitle iletişim araçlarıyla yayılamayacak kadar karmaşık olmasına rağmen, genler ve genomlar etrafında dönen aldatmacayı şimdilerde daha yumuşatılmış haliyle epigenetik bir aldatmacanın izlediği belirgin hale geliyor. Genetiğin, özellikle tıp alanında, borçlu olduğu çoğu şey, şimdi umut vaat eden bir alan olarak epigenetiğe bağlanıyor. Bazılarının hayal ettiği her derde deva, adeta mucize epigenetik ilacın herhangi bir zamanda bulunup bulunmayacağı belirsizdir. Gerçi epigenetik hayal gücümüzde şimdiye kadar görülmedik bir o kadar önemli kanıtlar eklemiş olsa da, sağlıklı ve aşırıya kaçmadan dengeli beslemenin sağlığınıza; sevgi ve şefkat göstermeninse çocuklarınıza fayda sağladığı, hiç de yeni bir bilgi değildir. Bu gelişmenin, yeni bulguların büyük yıkım gücünün yanı sıra, bundan on ila yirmi yıl önce hâkim olan abartılı “gen merkezli havayla” da ilgili olduğuna inanıyorum. Fenotipimizi

genlerin mi yoksa çevrenin mi şekillendirdiği tartışmasında, sarkaç bir o yana bir bu yana sallanır, genom yönünde tekrar geri dönmeyecek gibi aşırı bir salınım yaptıktan sonra diğer yöne başka bir hamle yapmaya yeltenir. Oysa sadece doğrulanmış sağlam bilgiden değil, aynı zamanda sosyal ve bilimsel modalardan da etkilenen sarkacın hareketine büyülenmiş gibi bakmak yerine, en sonunda doğayla yetiştirme koşulları arasında kurduğumuz karşıtlığın tamamen yapay olduğunun farkına varmalıyız. Genomlar açıkçası, kendilerini belli fenotipler şeklinde ifade etmeleri ve kanıtlamaları gereken bir ortam olmadan düşünülemezler.¹

Son yılların burada anlatılan gelişmelerinden bir şey öğrendiysek, o da bilimin gerçeğe giden uzun, dolambaçlı ve kafa karıştırıcı yolunda (neredeyse) her zaman sadece ara hedeflere ulaştığı, ama asıl hedefe asla ulaşmadığıdır, özellikle de canlılar gibi çok karmaşık olaylar söz konusu olduğunda. Bu dönüm noktaları –örneğin Darwin’in evrim teorisi, modern sentez ya da Einstein’ın görelilik teorisi gibi– uzun süre dayanabilir ve bu teorilerle büyüyen ve başka hiçbir şey bilmeyen insanlara tartışılmaz gerçekler gibi görünebilir. Ancak günün birinde teknik başarılar, teorik düşünceler veya şaşırtıcı bir keşif, daha önce imkânsız görünen adımların atılmasını mümkün kıldığında, araştırma kervanı tekrar harekete geçer ve yeni ufuklar keşfetmeye koyulur. Bilim, okuyabilene asla sonu gelmeyen ve sürekli insanı şaşırtan dönemeçler sunan bir polisiye roman gibidir. Doğa bilimleri hayatımızı hiçbir zaman bugünkünden daha büyük çapta etkilememiş olmasına rağmen, ne yazık ki çok az insan bu konuda yazılan bir kitabı dikkate alıyor, görünüşe bakılırsa bu sayı gittikçe daha da azalıyor. Bu kitabı okuduktan sonra, önceden olduğundan daha fazla insanın, “Epigenetik” adlı özel araştırma-gerilim romanının (yani bu genç bilimin) heyecan verici konusunu

dikkatle, merakla ve eleştirel bir gözle takip edebileceğini umuyorum. Epigenetik biliminde anlatılan olayların hepimiz için sonuçları olacaktır; ister hasta, ister tüketici olalım, ister ebeveyn ya da sırf, herkesin dünyasının temelini oluşturan özellik olarak, herkesin herkesle genetik olarak belirlenmiş rekabetinin içselleştirildiği bir toplumun üyeleri olalım fark etmez, bu olaylar hepimizi etkileyecektir. Tartışmasız evrim gerçeği büyük bir insan kitlesi tarafından kabul edilmiyor. Bu insanların sayısı korku ve endişe uyandıracak kadar çok ve muhtemelen de artıyor. Gün geçtikçe daha fazla bilim insanının evrim sürecindeki yegâne şekillendirici güç olarak soğuk tesadüflere veda etmek üzere olduğu duyulursa, belki de bu konuda daha az zorluk çekerler. Epigenetik buna önemli bir katkı sağlar.

Bilimsel gerilim romanının kapağını kaldıran herkes, araştırmacıları duyurularına göre değil, elde ettikleri sonuçlara göre değerlendirmeye alışmalıdır. Toplum önüne çıkan bilim insanlarının ilgili uzmanlık alanına duydukları anlaşılır coşkunun ötesinde her zaman kendi adlarına, kendi konularında da reklam ve siyaset yaptıklarının farkında olmalıyız. Sözü edilen bilim insanları sadece gerçeğe değil, aynı zamanda çalıştıkları kurumlara, üstlerine, çalışma arkadaşlarına ve özellikle de finansman sağlayıcılarına karşı yükümlülük altındadırlar. Bunu dikkate alanlar, artık kalın bilim kitaplarını ellerinden bırakmak istemeyecekler. Özellikle de sonraki bölümler olağanüstü heyecan vaat ediyor.

Notlar

Özlü Sözler

- 1 VAN SPEYBROECK ve diğ., 2002, s. Viii.
- 2 PEARSON 2006'dan alınmıştır.
- 3 PEARSON 2006'dan alınmıştır.

1. Överkalixliler

- 1 BYGREN, KAATI & EDVINSSON, 2001.
- 2 Aynı şey 1905 yılında doğan diğer ebeveyn-çocuk çiftleri için, büyükanne ve büyükbabalar ile ebeveynler için de ortaya çıktı.
- 3 Çalışma 1999'da sunuldu. Ancak ilk kez 2001 yılında yayımlandı, bu belki de başlangıçta çalışmaya büyük önem verilmediğinin bir göstergesidir.
- 4 KAATI, BYGREN & EDVINSSON, 2002.
- 5 Urs Willmann, Die Zeit 45/2002, s. 29.
- 6 Der Spiegel 45/2002, s. 204.
- 7 Harro Albrecht'ten alıntı: "Büyükbabanın mirası" Die Zeit 37/2003, s. 37.
- 8 Der Spiegel 45/2002, s. 204.
- 9 PEMBREY 2002, s. 671.
- 10 PEMBREY ve diğ., 2006.
- 11 PEMBREY & ALSPAC ÇALIŞMA EKİBİ, 2004.
- 12 Vücut kitle indeksi = vücut ağırlığı/boyun karesi.

13 KAATI vd. 2007.

14 PEMBREY ve diğ., 2006, s. 165.

2. Canavar

1 GUSTAFSSON 1979.

2 Mathias FAITH'den alıntı: "Arılardan ve çiçeklerden. 300 yıl Carl von Linné", Der Tagesspiegel, 21 Eylül 2007, s. 28.

3 Havari ifadesi, en sevdiği 17 öğrenciye atıfta bulunur. Linnaeus hangisinin yurtdışına çıkacağını bizzat kendisi seçip belirlemiştir. Uppsala'da profesörlük görevine başladıktan sonra kendisi de İsveç'ten hiç ayrılmamıştır. Bkz. www.linnaeus2007.se

4 Bir hiyerarşik-enkaptik sistemden söz edilir. Yani iç içe geçmiş bir hiyerarşide sıralanan öğeleri içeren sistem.

5 Bununla birlikte, Linné'ye özgü sistemi terk etmek için çabalar ve geçerli nedenler de vardır.

6 Orijinal Latince alıntının serbest çevirisi: Deus creavit, Linnaeus disposuit.

7 LINNAEUS 1744, GUSTAFSSON'dan alıntı 1979.

8 LINNAEUS 1736, GUSTAFSSON'dan alıntı 1979.

9 LINNAEUS 1744, GUSTAFSSON'dan alıntı 1979.

10 LINNAEUS 1745, GUSTAFSSON'dan alıntı 1979.

11 Alıntı VOSS'dan alıntı 2007.

12 ALLAN'den alıntı, 1980.

13 GUSTAFSSON'dan alıntı, 1979.

14 MENDEL 1866, JAHN'dan alıntı 2000.

15 De VRIES 1901/03, cilt I, s. 3.

16 JABLONKA ve LAMB 2005.

17 SAPP 2003, s. 320.

18 BROWN 2007, s. 10.

19 GUSTAFSSON, 1979.

20 LUO ve diğ., 1996.

- 21 CUBAS, VINCENT & COEN, 1999.
- 22 Tüm alıntılar CUBAS ve diğ., 1999.
- 23 Yabani yetişen pelorik nevrüz otu özellikle kök sürgünleriyle, yani eşeysiz olarak yayılır. Tohumlar yoluyla çoğaltma, yalnızca doğal popülasyonlarda ikincil bir rol oynar, ancak bu mümkündür.

3. HUGO ve Büyük Sessizlik

- 1 Alman İnsan Genomu Projesi ancak 1995 yılında kuruldu.
- 2 GERHARDS & SCHAEFER, 2006.
- 3 LANGE & WINKELHEIDE, 2008.
- 4 "Sizler DNA'dan yaratılmış vücutlarsınız." COHEN 1998.
- 5 *The Evolving Self*'den, SAPP'dan alıntı 2003, s. 205.
- 6 SAPP 2003, HUCHO ve diğ., 2005.
- 7 GERHARDS & SCHAEFER 2006, s. 136.
- 8 A.g.e., s. 99.
- 9 A.g.e., s. 101.
- 10 A.g.e., s. 132.
- 11 A.g.e., s. 182.
- 12 A.g.e., s. 48.
- 13 POST 2008.
- 14 Die Zeit, 14 Şubat 2008, s. 31.
- 15 Ancak, insan genomunun yalnızca boşluklar ve hatalar içeren taslak bir versiyonu sunuldu.
- 16 Tüm alıntılar GERHARDS & SCHAEFER'dan 2006, s. 9/10.
- 17 2008 yılından bu yana, insan genlerine dair var olan tüm bilgilerin Wikipedia aracılığıyla erişilebilir hale getirilmesi için çalışmalar yürütülmektedir.
- 18 CHECK'den alıntı 2007.
- 19 Der Spiegel 5/2008, s. 126/7.
- 20 CHECK'den alıntı 2007.

- 21 Berlin merkezli bilimsel açıdan son derece önemli Gen-ethic Network, web sitesinde “Gen for ...” başlığı altında belirsizliğin kalkmadığı ve daha az belirsizliğin sürdüğü yeni gen keşiflerinin bir listesini derlemiş; alkolizmden saldırganlığa, eşcinsellikten kısırlığa kadar merak ettikleriniz için harf sırasına göre internet sayfalarından bakabilirsiniz: <http://gen.iskra.net/gen-fuer>.
- 22 Elbette istisnalar vardı, örneğin Berlin *Tagesspiegel*’de yayımlanan bir makale dizisi ve özellikle Ulrich Bahnsen’in 12 Haziran 2008 tarihinde *Zeit*’da yayımlanan “Erbgut in Auslösung” (Genom Çözülüyor, s. 33) başlıklı makalesi gibi istisnalar da vardı. Ancak, Berlin Genetik Konferansı’ndan bir ay önce yayınlandı.
- 23 Yaklaşık 35.000 olarak verildi.
- 24 CLAMP ve diğ., 2007.
- 25 CHURCH ve diğ., 2009.
- 26 SAPP 2003, s. 2003.
- 27 Der Tagesspiegel, 23 Kasım 2006, s. 4.
- 28 VAN SPEYBROECK ve diğ., 2002, s. viii.
- 29 GIBBS’den alıntı 2004 a, b.
- 30 BAHNSEN’den alıntı, 2008, Die Zeit, 12 Haziran 2008, s. 33.
- 31 ERREN, CULLEN & ERREN, 2008.
- 32 GIBBS’den alınmıştır 2004b.

4. Gen ve Genom: Zarif Ama Şifreli Bir Depo

- 1 CHURCH ve diğ., 2009.
- 2 GERSTEIN ve diğ., 2007.
- 3 STOTZ & GRIFFITHS 2004, PEARSON 2006.
- 4 GERSTEIN ve diğ., 2007.
- 5 İngiliz doktor Archibald Garrod bu bağlantıyı 1908’de zaten kurmuştu, ancak çalışmaları unutulmuştu. 1958 yılındaki Nobel Ödülü töreninde yaptığı konuşmada

- George Beadle, açıkça Garrod'a atıfta bulundu. O sadece "Garrod'un çok net ve yıllar önce gördüklerini yeniden keşfetti." SAPP 2003, s. 158
- 6 The Logic of Living Systems: A History of Heredity, SAPP'tan alıntı, 2003, s. 205.
 - 7 Veri boyutları orta büyüklükteki eksonlar ve intronlar için geçerlidir. Bir genin özellikle ilki ve sonuncusu bu değerlerden önemli ölçüde sapmaktadır. SCHERER 2008'e bakınız.
 - 8 LYNCH, 2007.
 - 9 JABLONKA ve LAMB, 2005.
 - 10 KAHVE, 2007.
 - 11 GERSTEIN ve diğ., 2007.
 - 12 GERSTEIN ve diğ., 2007, s. 673.
 - 13 PEARSON'dan alıntı 2006.
 - 14 ENCODE Proje Konsorsiyumu 2007.
 - 15 ENCODE Proje Konsorsiyumu 2007, s. 799.
 - 16 GINGERAS, 2008.
 - 17 CHENG ve diğ., 2005.
 - 18 PEARSON, 2006.
 - 19 <http://sandwalk.blogspot.com/2007/06/what-is-gene-post-encode.html>.
 - 20 Aynı kaynak.
 - 21 Orijinalinden alıntıdır: "It's possible some of these transcripts are just the polymerase chugging along like an Energizer bunny" ("Bu kopyalardan bazıları tıpkı bir Energizer tavşanı gibi ilerleyen polimerazlar olabilir"). PENNISI 2007, s. 1556.
 - 22 OVCHARENKO, 2008.
 - 23 GERSTEIN ve diğ., 2007.
 - 24 ENCODE Proje Konsorsiyumu 2007.
 - 25 BEJERANO ve diğ., 2004.

- 26 OVCHARENKO'dan alıntı 2008, s. 1668.
- 27 WOOLFE ve diğ., 2005.
- 28 KATZMAN ve diğ., 2007.
- 29 AHITUV ve diğ., 2007.
- 30 Bunun genomun sadece küçük bir parçası olduğu unutulmamalıdır. Genomun %5'i korunur, bu dizilerin %40'ı kodlanmayan bölgelerdedir. Korunan ama kodlanmayan diziler genomumuzun sadece %2'sini oluşturur.
- 31 Ryan Gregory blogunda hurda DNA'nın tarihi ve ilerleyişi hakkında derinlemesine bir değerlendirme yapmaktadır: <http://genomicron.blogspot.com>.
- 32 Bununla birlikte, bu veya benzeri, daha az değerlendirme içeren bir terimi tutmaya devam etmek için haklı gerekçeler de var, çünkü hiç şüphesiz genomda atık ya da hurda diyebileceğimiz parçalar bulunur, bkz. Chap. 9 ve <http://sandwalk.blogspot.com>.
- 33 ENCODE Proje Konsorsiyumu 2007, s. 799.
- 34 Uluslararası İnsan Genomu Dizileme Konsorsiyumu 2001.
- 35 ALBERTS ve diğ., 2008, s. 207.

5. DNA Metilasyonu: Küçük Neden, Büyük Etki

- 1 VAN SPEYBROECK ve diğ. kavram geçmişine dair genel bir bakış sağlar, 2002.
- 2 FELSENFELD 2007; Gary Felsenfeld, bu tanımı 1996 yılında RIGGS ve diğerlerinden almıştır.
- 3 CUBAS ve diğ., 1999.
- 4 THEISSEN 2000.
- 5 Tam gelişmiş pelorik yapıda bir çiçek elde etmek için, aslan ağzında ikinci bir gen olan DICHOTOMA'nın mutasyona uğraması gerekir. THEISSEN 2000, CUBAS 2004.
- 6 ALLIS ve diğ., 2007.
- 7 Arber, Smith ve Natans bu çalışmalarıyla 1978 Nobel Tıp Ödülü'nü aldılar.

- 8 3.500 sayısı tip II kısıtlama enzimlerinin sayısını ifade eder, REBASE internet veri tabanı, <http://rebase.neb.com>'a atıfta bulunmaktadır.
- 9 CUBAS ve diğ., 1999, s. 157.
- 10 ZILBERMAN & HENIKOFF 2007, LI & BIRD 2007.
- 11 KAHVE, 2007.
- 12 ROLLINS ve diğ., 2006.
- 13 KIDWELL 2005, GREGORY 2005'te.
- 14 YODER ve diğ., 1997, GOLL & BESTOR 2005.
- 15 MBD diye adlandırılanlar kastedilmektedir, metil-CpG bağlayıcı proteinler, bakınız LI & BIRD 2007.
- 16 LI & BIRD, 2007.
- 17 JABLONKA ve LAMB, 2005.
- 18 MORGAN ve diğ., 2005, LI & BIRD 2007.
- 19 MIGEON, 2007.
- 20 OKANO ve diğ., 1999.
- 21 De-Novo-metiltransferazlar Dnmt_{3a} ve Dnmt_{3b} kastedilmektedir. OKANO, BELL, HABER & LI 1999.
- 22 LI vd. 1992, OKANO ve diğ., 1999, XU ve diğ., 1999, BOURC'HIS & BESTOR 2004, DODGE ve diğ., 2005.
- 23 LI & BIRD, 2007.

6. Kadın, Mozaik: X-inaktivasyonu

- 1 Sitozin (C) ve guanin (G) bazları arasındaki küçük p, bir fosfat kalıntısını temsil eder, çünkü bir şeker molekülü olan deoksiriboza bağlanan bazlar, bir fosfat köprüsü aracılığıyla iki DNA ipliğinde birbirine bağlanır.
- 2 Örneğin, yalnızca bir X kromozomuna (X₀) sahip olmak, kadınlarda veya kız çocuklarında Turner sendromuna yol açar. İki veya daha fazla X kromozomuna (XXY, XXXY veya hatta XXXXY) sahip erkeklerde Klinefelter sendromu görülür, bkz. MIGEON 2007.

- 3 ROSS vd. 2005.
- 4 MIGEON 2007, s. 24.
- 5 MIGEON 2007, s. 26.
- 6 Bu cinsiyete özgü hastalıklar, Barbara Migeon'un kitabının odak noktasıdır, bkz. MIGEON 2007.
- 7 BROCKDORFF & TURNER, 2007.
- 8 MIGEON, 2007.
- 9 MIGEON 2007, s. 56.
- 10 NGUYEN & DISTECHE 2006, LIN ve diğ., 2007.
- 11 NGUYEN & DISTECHE, 2006.
- 12 SMITH ve diğ., 2005.
- 13 Yalnızca bir X kromozomuna (X_0) sahip Turner sendromlu kişiler, fenotipik olarak kadın olurlar ancak hiç yumurta hücreleri yoktur, bkz. MIGEON 2007, böl. 7.4.
- 14 Bkz. BROCKDORFF & TURNER 2007 ve burada belirtilen çalışmalar.
- 15 BROCKDORFF & TURNER 2007, s. 338.
- 16 CLERC & AVNER, 1998.
- 17 MIGEON 2007, s. 4-5.
- 18 Der Spiegel 13/2003, s. 192.

7. Sarılmışlar: Histonlar ve Nükleozomlar

- 1 SCHULTZE 1861, JAHN'dan alıntı 2000.
- 2 FLEMMING 1882, s. 94.
- 3 RABL 1885, s. 321.
- 4 FLEMMING 1882, s. 114.
- 5 FLEMMING 1882, s. 129.
- 6 Varsayılan dinlenme süresine, interfaz denir. Bir hücre döngüsü, interfaz ve onu takip eden hücre bölünmesini içerir.
- 7 KAHVE, 2007.

- 8 Karşılaştırma için: İnsanlarda ortalama büyüklükte bir protein yaklaşık 430 aminoasit içerir. ALBERTS ve diğ., 2008.
- 9 FLAUS & OWEN-HUGHES, 2004.
- 10 Aslına bakılırsa, bir nükleozomdan, etrafı sarılan çekirdek parçacığı ile bir bağlayıcı DNA anlaşılır. Bununla birlikte, terim yalnızca DNA sarılı histon çekirdeği için kullanılır.
- 11 Hücre döngüsünün S-fazındaki S sentez anlamına gelir.
- 12 KAPLAN ve diğ. 2008, FIELD ve diğ. 2008.
- 13 FIELD ve diğ. 2008, s. 1.
- 14 *Nucleosome positioning signals* yani nükleozom konumlandırma sinyalleri denilen sinyaller. Nükleozom çekirdeklerinin tam olarak konumlandırılması, DNA'ya sıkıca bağlanan diğer proteinlerden de etkilenir. Bazen histon kompleksleri üzerinde belirli pozisyonları zorlarlar.
- 15 Bkz. HARVEY & DOWNS, 2004.
- 16 LUGER ve diğ., 1997.
- 17 DORIGO ve diğ., 2004.
- 18 KÖSSLER, 2003.
- 19 Yapısal heterokromatin, bkz. LEIN & REUTER 2005.
- 20 ALBERTS ve diğ., 2008.
- 21 DINANT ve diğ., 2008.
- 22 FIELD ve diğ., 2008.
- 23 LI ve diğ., 2004.
- 24 SAHA ve diğ., 2006.
- 25 ATP'nin hidrolizi kastedilmektedir.
- 26 Öncelikle hidrojen bağları ve elektrostatik kuvvetler yoluyla.
- 27 GANGARAJU & BARTHOLOMEW, 2007.
- 28 Organize edici yeniden modelleme kompleksleri ISWI olarak adlandırılır, bkz. SAHA ve diğ., 2006.

- 29 SAHA ve diğ., 2006.
- 30 LAVELLE & PRUNELL 2007, s. 2116.
- 31 A.g.e., s. 2117.
- 32 DALAL ve diğ., 2007
- 33 Bu hemizomların canlılarda varlığını sorgulayan araştırmacılar vardır. Nispeten kararsız CenH₃ oktamerlerinin bozunma ürünü olabilirler. Nükleozomların bileşiminin ve yapısının hücre döngüsü boyunca değişeceği de düşünülebilir. ALLSHIRE & KARPEN 2008'e bakınız.
- 34 ALLSHIRE & KARPEN, 2008.
- 35 HENIKOFF ve diğ., 2001.
- 36 ALLSHIRE & KARPEN 2008, mevcut bilgi durumunun ayrıntılı bir özetini sunar.
- 37 Daha doğrusu: hücre bölünmesi sırasında sentromerler üzerinde oluşan proteinli bir yapı olan kinetokor.
- 38 İnsanlarda buna karşılık gelen histon CENP-A, *Drosophila*'da ise CID'de olarak adlandırılır.
- 39 Canberra'daki Avustralya Ulusal Üniversitesi'ndeki araştırmacılar, geçtiğimiz günlerde H₂A.Z ile (H2 yerine) başka bir histon varyantının katıldığını gösterdi. H₂A.Z içeren (ancak CenH₃ içermeyen) nükleozomlar, iki yavru kromozomun bitişik olduğu sentromerlerin en iç katmanını oluşturur, bkz. GREAVES ve diğ., 2007.
- 40 HEUN ve diğ., 2006.
- 41 AMOR & CHOO, 2002.
- 42 AMOR ve diğ., 2004.
- 43 WHITELAW & WHITELAW, 2006.
- 44 HENIKOFF ve diğ., 2001.
- 45 ZHANG ve diğ., 2005.
- 46 MITO ve diğ., 2005.
- 47 WHITELAW & WHITELAW, 2006.

- 48 MITO ve diğ., 2005.
- 49 Histon kuyruklarının metilasyonuna ek olarak, asetilasyon, fosforilasyon ve ubikitilasyon da önemlidir.
- 50 -CO-CH₃ formüllü asetil grubu, sıradan bir asetik asit türevidir.
- 51 STRAHL & ALLIS, 2000.
- 52 STRAHL & ALLIS 2000, s. 44/ 45.
- 53 Lizin yalnızca ya metillenir ya da asetillenir.
- 54 Bkz. KOUZARIDES & BERGER, 2007.
- 55 SHAHBAZIAN & GRUNSTEIN, 2007.
- 56 Önceden fikir sahibi olan okuyucular, gidişat ve gelişen nokta hakkında daha fazla bilgiyi SHAHBAZIAN & GRUNSTEIN 2007 (asetilasyon), SHILATIFARD 2006 (metilasyon), KOUZARIDES & BERGER 2007, SCHNEIDER & GROSSCHEDL'de bulabilirler, 2008.
- 57 SCHNEIDER & GROSSCHEDL, 2008.
- 58 HEINTZMAN ve diğ., 2007.
- 59 GOLL & BESTOR, 2005.
- 60 GILBERT & EPEL 2009, s. 433.
- 61 PROBST, DUNLEAVY & ALMOUZNI, 2009.

8. Çekirdekte

- 1 CREMER ve diğ., 1982.
- 2 BOLZER vd., 2005.
- 3 MEABURN & MISTELI, 2007.
- 4 VANDRIEL ve diğ., 2003.
- 5 MEABURN & MISTELI, 2007.
- 6 Araştırmacılardan oluşan bir ekip, karmaşık bir genetik mühendisliği hilesiyle bunu kısa süre önce başardı. FINLAN ve diğ., 2008, PLoS Genetics 4: e1000039.
- 7 Van DRIEL ve diğ., 2003, s. 4073.
- 8 MEABURN & MISTELI 2007, BOLZER vd., 2005.
- 9 BOLZER vd., 2005.

- 10 MADAN BABU ve diğ., 2008.
- 11 MISTELI 2007, s. 795.
- 12 Bazı araştırmacılar, bu görevleri üstlenebilecek bir çekirdek matrisi olduğunu varsayarlar. Ancak bir çekirdek matrisinin varlığı tartışmalıdır.
- 13 PARADA ve diğ., 2004.
- 14 MISTELI 2005, s. 481.
- 15 ALBERTS ve diğ., 2008.
- 16 RIB 2007, WACHSMUTH ve diğ., 2008.
- 17 MISTELI 2005, s. 482.
- 18 PHAIR ve diğ., 2004, RIB 2007.
- 19 MISTELI, 2005.
- 20 MISTELI 2005, s. 482, PHAIR ve diğ., 2004.
- 21 MISTELI 2005, s. 482. Bira mayasının çekirdeğinde kromozom bölgesi yoktur.
- 22 BEKKER-JENSEN ve diğ., 2006.
- 23 MEABURN & MISTELI, 2007.
- 24 MISTELI 2005 öğretici resimler içerir.
- 25 MADAN BABU ve diğ., 2008.
- 26 KADAUKE & BLOBEL, 2009.
- 27 BRANCO & POMBO, 2006.
- 28 BRANCO & POMBO 2006, s.0781.
- 29 MEABURN ve diğ., 2007.
- 30 MISTELI, 2007.
- 31 PARADA vd., 2004.
- 32 MADAN BABU ve diğ., 2008.
- 33 FINLAN ve diğ., 2008.
- 34 MISTELI'den alıntı, 2005, s. 480.
- 35 Kastedilen, RNA polimeraz II'dir, MISTELI, 2007.
- 36 AUGUI ve diğ., 2007. Science 318, s. 1632-1636.
- 37 BRANCO & POMBO 2006, s. 0786, MIELE & DEKKER 2008.

9. Ara Özet

- 1 BERNSTEIN ve HAKE, 2006.
- 2 GILBERT & EPEL, 2009.
- 3 GILBERT & EPEL, 2009, s. 8.
- 4 BOSSDORF ve diğ., 2008.

10. Fareler, İnsanlar ve Sıçrayan Genler

- 1 FARE GENOM DİZİLEME KONSORSİYUMU, 2002.
- 2 CHURCH ve diğ., 2009.
- 3 CHURCH ve diğ., 2009.
- 4 MORGAN ve diğ., 1999.
- 5 Benekli-alacalı hayvanlar bir ara durum işgal ederler.
- 6 Gen ürünü doğru bir şekilde agouti sinyalleme proteini, ASP olarak adlandırılır.
- 7 MORGAN ve diğ., 1999.
- 8 JABLONKA & LAMB 2005, RAKYAN ve diğ., 2003.
- 9 MAESTRIPIERI & MATEO, 2009.
- 10 RAKYAN ve diğ., 2003.
- 11 MORGAN ve diğ., 1999.
- 12 RAKYAN ve diğ., 2003.
- 13 MIKKELSEN ve diğ., 2007.
- 14 LYNCH, 2007.
- 15 LYNCH 2007, 151.
- 16 MIKKELSEN ve diğ., 2007.
- 17 LYNCH, 2007.
- 18 ALBERTS ve diğ., 2008.
- 19 ALBERTS ve diğ., 2008, s. 317.
- 20 MIKKELSEN ve diğ., 2007.
- 21 Aynı zamanda plasentalı hayvanlar veya öteriler olarak da adlandırılırlar.
- 22 GENTLES ve diğ., 2007.
- 23 MIKKELSEN ve diğ., 2007, s. 174.

- 24 Almanca çevirisi 2001 yılında *Das Darwin Virus* adıyla, daha önce hiç roman yayımlamamış bir bilim yayınevi tarafından yayımlandı. Birkaç yıl sonra, aynı derecede yankı uyandırmayan *Darwin Kinder* cildi çıktı. *Nature* dergisinin yaptığı değerlendirmenin tamamı 2 Mart 2000 tarihli sayısında bulunup okunabilir, *Nature* 404, s. 15-16.
- 25 ALBERTS ve diğ., 2008, s. 323.
- 26 Peki benekli hayvanların renk şablonu nasıl ortaya çıkıyor? 6. Bölümde olduğu gibi, erken embriyonik gelişimde ortaya çıkmış olması gereken mozaikler X-inaktivasyonu ile bağlantılı olarak tartışıldı. Bazı hücreler metil gruplarını kaybettiler, böylece transpozon içlerinde ve onlardan türeyen tüm hücrelerde aktif hale geldiler. Sonuç, diğer şeylerin yanı sıra, gri-kahverengi bir arka plan üzerinde az çok geniş sarı lekeler oldu.
- 27 XIAO ve diğ., 2008.
- 28 WHITELAW & MARTIN, 2001.
- 29 WHITELAW & MARTIN, 2001, s. 364.

11. Kalıtsal mı değil mi?

Avustralyalı-Amerikalı Fare Anlaşmazlığı

- 1 WOLFF ve diğ., 1998.
- 2 COONEY ve diğ., 2002.
- 3 WOLFF ve diğ., 1998. COONEY ve diğ., 2002.
- 4 CROPLEY ve diğ., 2006.
- 5 MOONESINGHE ve diğ., 2007.
- 6 COONEY ve diğ., 2002, s. 2395S.
- 7 CROPLEY ve diğ., 2006.
- 8 Der Tagesspiegel, 8.1.2007, s. 25.
- 9 CROPLEY ve diğ., 2006, s. 17311.
- 10 Der Spiegel 45/2002, s. 204.
- 11 JABLONKA & LAMB, 1995.
- 12 CROPLEY ve diğ., 2006, s. 17310.

- 13 WATERLAND & JIRTLE, 2003.
- 14 WATERLAND ve diğ., 2006.
- 15 DOLINOY ve diğ., 2006.
- 16 WATERLAND ve diğ., 2007.
- 17 Mektuplar 2007'de The FASEB Journal'de yayımlandı, cilt 21, s. 3021/22.
- 18 BLEWITT ve diğ., 2006.
- 19 MORGAN ve diğ., 2005.
- 20 BLEWITT ve diğ., 2006.
- 21 LANE ve diğ., 2003.
- 22 BLEWITT ve diğ., 2006, s. 0399.
- 23 BLEWITT ve diğ., 2006, WATERLAND ve diğ. 2007, DOLINOY ve diğ. 2006.

12. Dünyaya Açılan Pencere

- 1 HEALEY ve diğ., 2001, WONG ve diğ., 2005.
- 2 MARTIN, 2005.
- 3 PETRONIS ve diğ., 2003, s. 169.
- 4 WONG ve diğ., 2005.
- 5 WONG ve diğ., 2005.
- 6 BOUCHARD ve diğ., 1990.
- 7 WONG ve diğ., 2005, alıntı s. R13.
- 8 GAERTNER, 1990.
- 9 GAERTNER, 1990.
- 10 OATES vd., 2006.
- 11 WHITELAW & WHITELAW, 2006, s. R134.
- 12 FRAGA ve diğ., 2005.
- 13 Aynı kaynak, s. 10607.
- 14 ECKHARDT ve diğ., 2006.
- 15 BJORNSSON ve diğ., 2008.
- 16 GOYAL ve diğ., 2006.
- 17 Bu tesadüfi değişikliğe epigenetik sürüklenme denir.

- 18 WHITELAW & WHITELAW, 2006.
- 19 WONG ve diğ., 2005.
- 20 BENNETT-BAKER ve diğ., 2003.
- 21 A.g.e., s. 2060/61.
- 22 BENNETT-BAKER ve diğ., 2003.
- 23 WHITELAW & WHITELAW, 2006.
- 24 BROWN ve diğ., 2007.
- 25 BROWN ve diğ., 2007, s. 63.
- 26 RIPPERGER & SCHIBLER, 2006.
- 27 Aktif ökromatinin ayırt edici özelliği olan, H3 histonundaki lizin 9'un asetilasyonu ve histon H3'deki lizin 4'ün üçlü metilasyonu, ayrıca histon H3 lizin 9'un çift metilasyonu ve heterokromatin için tipik olan Hp1 proteininin bağlanması için, bkz. RIPPERGER & SCHIBLER, 2006.
- 28 Güncel bir çalışmaya göre, tüm karaciğer transkriptomunun %2-10'u günlük ritme tabidir, bkz. GATFIELD ve diğ., 2009, *Genes Dev.* 23: 1313.
- 29 NARUSE ve diğ., 2004.
- 30 Elbette, hayvanlar bundan başka "Ulusal Sağlık Enstitüsünün laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı hakkındaki yönetmeliklere uygun olarak kullanılıyordu." NARUSE ve diğ., 2004.
- 31 "Arabidopsis Genom Girişimi 2000: Çiçekli bitki Arabidopsis thaliana'nın genom analizi." *Nature* 408, s. 796-815.
- 32 Uzun süre soğuğa maruz kalmadan çiçek açabilen Arabidopsis çeşitleri de vardır.
- 33 Rusya'daki yarovizasyondan söz edilmiştir. Rus tarımındaki uygulaması, Stalin'in gözdesi olan Trofim Denisoviç Lisenko adıyla ilişkilendirilmiştir. AMASINO 2004'te ve GILBERT & EPEL 2009'da, bilim ve politik ideolojinin bu ilginç ve ölümcül karışımına dair bazı bilgiler verir.
- 34 SUNG & AMASINO, 2005.

- 35 Bu deneyler bir başka turpgillerden olan gümüş yapraklı sedef çiçeği olarak da bilinen *Lunaria biennis* ile gerçekleştirildi.
- 36 GREENUP ve diğ., 2009
- 37 Bölüm 2'den Linnaeus'tan kısa bir alıntı.
- 38 Bkz. HENDERSON & DEAN 2004 ve burada belirtilen eserler.
- 39 WEST-EBERHARD, 2003.
- 40 GILBERT & EPEL 2009, s. 8.
- 41 Arı sütü ayrıca aminoasitler, proteinler ve çeşitli katkı maddeleri içerir.
- 42 KUCHARSKI ve diğ., 2008.
- 43 PEMBREY ve diğ., 2006.
- 44 BLECH, JÖRG'den Alıntı: "Kötü büyüüyü bozmak". Der Spiegel 32/2008.
- 45 LIU ve diğ., 1997.
- 46 BLECH, JÖRG'den Alıntı: "Kötü büyüüyü bozmak". Der Spiegel 32/2008.
- 47 WEAVER ve diğ., 2004.
- 48 FRANCIS ve diğ., 1999.
- 49 LIU ve diğ., 1997, WEAVER ve diğ., 2004.
- 50 Bir glukokortikoid reseptörüdür.
- 51 LIU ve diğ., 1997.
- 52 WEAVER ve diğ., 2004.
- 53 Sinir büyüme faktörüyle uyarılabilen protein A, kısaca NGFI-A veya Egr-I.
- 54 Promotör üzerindeki diğer metilasyon yerlerinin önemi henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.
- 55 WEAVER ve diğ., 2005.
- 56 WEAVER, MEANEY & SZYF, 2005.
- 57 CHAMPAGNE ve diğ., 2006.
- 58 MEANEY 2001, s. 1176.

- 59 FRANCIS ve diğ., 1999, s. 1158.
- 60 McGOWAN ve diğ., 2009.
- 61 McGill Üniversitesi tarafından bir yıl önce yayımlanan bir çalışmada, aynı intihar kurbanları grubunda hipokampus hücrelerinde protein sentez mekanizmasını etkileyen karakteristik epigenetik değişiklikler bulundu, bkz. McGOWAN ve diğ., 2008.
- 62 OBERLANDER ve diğ., 2008.
- 63 MEANEY 2001, s. 1176.
- 64 Alman psikolog Dirk Hellhammer'ın Michael Meaney ile gerçekleştirdiği bir röportajdan: *Verhaltenstherapie* 2005; 15: 110-112.
- 65 A.g.e., s. 111/112.
- 66 Aşağıdaki gösterim esas olarak Michael Meaney'nin *Annual Review*'da yer alan (Yıllık İncelemelerdeki) (MEANEY 2001) genel değerlendirme makalesi ve burada atıfta bulunulan çok sayıda yayına dayanır. Makaklar üzerindeki çalışma Coplan ve Rosenblum tarafından yapılmıştır. COPLAN ve diğ., 1996: Proc. Nat. Acad. Sci. USA 93 ve ROSENBLUM & ANDREWS 1994: Acta Paediatr. Ek 397.
- 67 Cambridge Study of Delinquent Development, bkz. FARRINGTON ve diğ., 1988: Psikiyatri 52.
- 68 Diğerlerinin yanı sıra bkz. GLUCKMAN, HANSON & SPENCER 2005 ve şiddetle tavsiye edilen popüler bilim kitapları *Mismatch. Why our World No Longer Fits our Bodies* (Uyumsuzluk. Neden Artık Dünyamız Vücudumuza Uymuyor), Almanca çevirisi *Aus dem Tritt geraten* (Ritmik Kaçmak) (GLUCKMAN & HANSON 2007) başlığıyla yayınlandı.
- 69 GILBERT & EPEL, 2009.
- 70 SIMPSON ve diğ., 2001: Proc. Nat. Acad. Sci. USA 98; Sayfa 3895-3897.

- 71 GLUCKMAN, HANSON & SPENCER 2005, s.530.
- 72 BOGIN & KEEP, 1999.
- 73 GLUCKMAN, HANSON & SPENCER 2005, s.530.
- 74 Hollanda, annenin zaten kötümser olan tahminlerinin gerçeklik tarafından bir daha baltalandığında ne olduğuna dair bir örnek veriyor. Direnişçilerin gerçekleştirdiği eylemleri cezalandırmak amacıyla Alman işgal birlikleri demiryolu taşımacılığını tamamen durdurdu, bu da 1944/45 yılında savaşın sürdüğü kış ayında ülkenin batısında birkaç haftalık kıtlığa yol açtı. Bu dönemi anne karnında fetüsken deneyimleyen kişiler daha sonra çeşitli tıbbi anormallikler gösterdiler, ellili yaşlarında çoğunlukla diyabet ve koroner kalp hastalığına yakalandılar (de ROOIJ ve diğ., 2007: Am. J. Clin. Nutr.86; 1219-1224) ve daha küçük bebekler dünyaya getirdiler. Eğer bu kadınların birkaç çocuğu olsaydı, bebeklerin kiloları doğumdan doğuma azalırdı, bu da normal koşulların tersi demektir. (LUMEY & STEIN 1997: Am. J. Epidemiology 147; 810-819).
- 75 COLMAN ve diğ., 2009: Science 325; sayfa 201-204.
- 76 GLUCKMAN, HANSON & SPENCER, 2005.

13. Kontrol Dışı: Kanser

- 1 GLUCKMAN & HANSON 2007, s.68.
- 2 Bu ve aşağıdaki alıntıların tümü 13 Temmuz 2009'da yazarla yapılan bir röportajdan alınmıştır.
- 3 BAYLIN & JONES 2007, ALLIS ve diğ., 2007.
- 4 BRENA & COSTELLO, 2007.
- 5 BAYLIN & JONES 2007, ALLIS ve diğ., 2007.
- 6 ESTELLER, 2008.
- 7 EDEN vd. 2003, GAUDET vd. 2003.
- 8 ESTELLER 2008, s. 1151, ayrıca bkz. ESTELLER 2007.
- 9 ECKHARDT ve diğ., 2006, s. 1378.

- 10 ECKHARDT ve diğ., 2006.
- 11 HOCHEDLINGER ve diğ., 2004.
- 12 YOO & JONES, 2006.
- 13 YOO & JONES, 2006.
- 14 EDEN, GAUDET & JAENISCH, 2003.
- 15 WHITELAW & WHITELAW 2006, s. R134.

14. Güzel Kalçalar: RNA Dünyası

- 1 Kalıtımın şematik gösterimi GIBBS 2004b'de bulunabilir.
- 2 GIBBS 2004b'den alıntılanmıştır.
- 3 CRICK 1993, GESTELAND, CECH & ATKINS 2006, s. xi.
- 4 A.g.e., s. xi.
- 5 Bu bileşiklere ribonükleoproteinler denir.
- 6 GESTELAND, CECH & ATKINS 2006, s. ix / x.
- 7 O zamanlar bu konuyla çok meşguldüm. Kısa süre sonra, transgenik bir mantarın serbest bırakılmasıyla ilgili hicivli bir öyküsü olan ilk romanım *Wenzels Pilz*'i (Wenzel Mantarı) yazmaya başladım.
- 8 KUHLMANN & NELLEN, 2004.
- 9 Flavör-Savır domates dedikleri tadını ve şeklini koruyan domates, lapa olmadan daha uzun süre saklanabilir. İlk olarak 1994'te süpermarket vitrinlerinde ortaya çıktı, ancak tüketicilerce büyük ölçüde göz ardı edildi ve üç yıl sonra 1997'de piyasadan çekildi. Aynı yıl üretici firma Calgene, tohum devi Monsanto tarafından yutuldu.
- 10 KUHLMANN & NELLEN, 2004.
- 11 RNA kaynaklı susturma kompleksi.
- 12 ALBERTS ve diğ., 2008.
- 13 LI ve diğ., 2004.
- 14 Bkz. MATZKE & MATZKE, 2004.
- 15 Bkz. QUELLET ve diğ., 2006.

- 16 mRNA'nın bu tamamlayıcı tanıma dizileri genellikle sadece yedi baz uzunluğundadır. Kodlama bölümlerinde değil, kodlanmayan bir ek olan 3'UTR'de yer alırlar.
- 17 ESTELLER 2008.
- 18 Bkz. QUELLET ve diğ., 2006.
- 19 PFEFFER ve diğ., 2004.
- 20 DAVIS ve diğ., 2005, LEWIS & REDRUP 2005.
- 21 Bkz. MATZKE & MATZKE, 2004.
- 22 LIPPMAN & MARTIENSSSEN, 2004.
- 23 MATZKE & MITTELSTEN SCHEID 2007, ALLIS ve diğ., 2007.
- 24 Bakınız BROCKDORFF & TURNER 2007, ALLIS ve diğ., 2007.
- 25 Xist, X inaktif spesifik transkript olarak adlandırılır.

15. Yeni Yüzyıl İçin Bir Teori

- 1 Diğer birçok faaliyetinin yanı sıra UNESCO'nun ilk genel müdürü olan Julian Huxley, ünlü İngiliz yazar Aldous Huxley'in (*Cesur Yeni Dünya* adlı kitabın yazarı) kardeşi ve son derece etkili bir biyolog olan Thomas Henry Huxley'in torunuydu, dedesi Darwin'i ve teorisini sıkı bir şekilde desteklediği için "Darwin'in Buldoğu" lakabı takılmıştır.
- 2 Julian Huxley'in 1942 tarihli *Evolution: The Modern Synthesis* (Evrim: Modern Sentez) kitabına dayanmaktadır.
- 3 Diğerlerinin yanı sıra bkz. JABLONKA & LAMB 2005, PENNISI 2008, PIGLIUCCI 2007, GILBERT & EPEL 2009.
- 4 GILBERT & EPEL 2009, s. 318.
- 5 PIGLIUCCI, 2007.
- 6 PENNISI, 2008.
- 7 Suzan Mazur'un araştırmalarını kapsamlı bir e-kitapta (MAZUR 2008) toplamıştır, yürüttüğü diğer birçok ilginç

metin ve röportajla birlikte bağımsız Yeni Zelanda haber portalı SCOOP'un web sitesinden indirilebilir: <http://www.scoop.co.nz/stories/HL0807/S00053-htm>.

- 8 Bu alışılmadık bir durum değildir ve sınırlı sayıda bilim insanıyla bu tür çalışma toplantıları için muhtemelen mantıklıdır.
- 9 Bu hiç de alışılmadık bir durum değildir, çünkü Konrad Lorenz Enstitüsü'nde düzenlenen atölye çalışmalarının çoğu daha sonra MIT Press tarafından "Teorik Biyolojide Viyana Serisi"nin bir parçası olarak yayımlandı.
- 10 PENNISI, 2008.
- 11 <http://sandwalk.blogspot.com/2008/09/altenberg-16-make-it-into-nature.html>
- 12 Yukarıya bakınız, MAZUR 2008.
- 13 LYNCH, 2007.
- 14 Yukarıya bkz., MAZUR 2008.
- 15 PENNISI, 2008.
- 16 PIGLIUCCI 2007, s. 2746.
- 17 Akıllı tasarımın temsilcileri, temsil ettikleri görüşlerin bilimle alakası olmadığı için bu toplantıya alınmayacaktır.
- 18 GILBERT & EPEL, 2009.
- 19 WEST-EBERHARD, 2003.
- 20 Orijinal alıntı şudur: "Fenotip sadece genotipin açılımı değildir." GILBERT & EPEL 2009, s. 395.
- 21 WHITELAW & MARTIN 2001, s.364.
- 22 GILBERT & EPEL, 2009'dan alınmıştır.
- 23 MAYR 1980, GILBERT & EPEL 2009'dan alıntı.
- 24 GILBERT & EPEL, 2009, s. 397.
- 25 JABLONKA & LAMB, 1995.
- 26 ANWAY ve diğ., 2005.
- 27 CREWS ve diğ., 2007.

- 28 VASTENHOUW ve diğ., 2006.
- 29 JABLONKA & RAZ 2009, bir kısmı da GILBERT & EPEL'de 2009'dan listelenmiştir.
- 30 JABLONKA & RAZ 2009, s. 391.
- 31 GILBERT ve EPEL 2009.
- 32 Bernli bilim tarihçisi Kärin Nickelsen, 2009 baharında Junge Akademie toplantısında, bkz. KEGEL 2009: "Lamarck'ın yüzü nihayet gülüyor mu?" Junge Akademie Magazin 2009 (10), s. 12/13.
- 33 JABLONKA ve RAZ, 2009.
- 34 JABLONKA & RAZ 2009, s. 138.
- 35 BLEWITT ve diğ., 2006.
- 36 Bu, hayvanlar, mantarlar veya bakteriler demektir.
- 37 MATZKE & SCHEID, 2007, s. 166.
- 38 JOHANNES ve diğ., 2009.
- 39 Z. B. VAUGHN ve diğ., 2007, JOHANNES ve diğ., 2008.
- 40 Bu tür farklılıklar başka birçok bitkide de bulunmuştur, bkz. RAPP & WENDEL 2005.
- 41 JOHANNES ve diğ., 2009.
- 42 Araştırmacılar bunları "*epigenetic recombinant inbred lines*-epigenetik rekombinant kendi içinde melezlenmiş soylar" veya açıkçası genetikçilerin dizginlenemeyen kısaltma çılgınlığında epiRIL olarak adlandırmışlardır.
- 43 Bir çaprazlanmış mutant, mevcut DNA metilasyonunun %70'e kadar azaltılmasını sağladığından, transpozonlar aktif hale gelebilir ve değişen dizilere yol açabilirdi. Gelecekteki çalışmalar bunun ne ölçüde dikkate alınması gerektiğini gösterecektir, bkz. JOHANNES ve diğ., 2009.
- 44 BATI-EBERHARD, 2003.
- 45 WEST-EBERHARD, 2005, s. 6543.
- 46 RAPP & WENDEL 2005, JOHANNES ve diğ., 2009.

- 47 Böceklerin başlangıçta iki çift kanadı vardı, sinekler gibi iki kanatlı böceklerde uçarken denge sağlayan bir çıkıntı olan denge organına yani haltere dönüşmüşlerdir. Waddington'ın deneylerinde bu halter denen çıkıntılar yine kanatlara dönüşmüştür.
- 48 GIBSON & HOGNESS, 1996.
- 49 RUTHERFORD & LINDQUIST, 1998, s. 341.
- 50 SANGSTER ve diğ., 2007, 2008a, b.
- 51 SANGSTER ve diğ., 2007, s. 11.
- 52 SANGSTER ve diğ., 2007, s. 11.
- 53 SOLLARS ve diğ., 2003.
- 54 JOHANNES ve diğ., 2009, s.8.
- 55 JOHANNES ve diğ., 2009.
- 56 COHEN, 1998.
- 57 MORGAN & WHITELAW, 2008.
- 58 Kişisel bildirim, 2009 baharı, bkz. MOSS 2003 ve 2006.

16. Sonuç

- 1 GLUCKMAN & HANSON 2007, GILBERT & EPEL 2009.

Kaynakça

- Agrawal, Anurag A. 2001: Phenotypic Plasticity in the Interactions and Evolution of Species. *Science* 294, 321–326.
- Ahituv, Nadav ve diğ., 2007: Deletion of Ultraconserved Elements Yields Viable Mice. *PLoS ONE* 2(9), e903.
- Alberts, Bruce ve diğ., 2008: Molecular Biology of the Cell. Fifth Edition, Garland Science, NewYork.
- Allan, Mea 1980: Darwins Leben für die Pflanzen. Econ, Wien und Düsseldorf.
- Allis, C. David, Jenuwein, Thomas & Reinberg, Danny (Eds.) 2007: Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
- Allshire, Robin C. & Karpen, Gary H. 2008: Epigenetic regulation of centromeric chromatin: old dogs, new tricks? *Nature Rev. Genet.* 9, 923–937.
- Amasino, Richard 2004: Vernalisation, Competence, and the Epigenetic Memory of Winter. *Plant Cell* 16, 2553–2559.
- Amor, David J. & Choo, K. H. Andy 2002: Neocentromeres: Role in Human Disease, Evolution, and Centromere Study. *Am. J. Human Genetics* 71, 695–714.
- Amor, David J. ve diğ., 2004: Human centromere repositioning in progress. *PNAS* 101, 6542–6547.
- Anway, Matthew D., Cupp, Andrea S., Uzumcu, Mehmet & Skinner, Michael K. 2005: Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility. *Science* 308, 1466–1469.

- Bastow, Ruth ve diğ., 2004: Vernalization requires epigenetic silencing of FLC by histone methylation. *Nature* 427, 164–167.
- Baylin, Stephen B. & Jones, Peter A. 2007: Epigenetic Determinants of Cancer. In: Allis, C. David, Jenuwein, Thomas & Reinberg, Danny (Eds.) 2007: Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
- Bejerano, ve diğ., 2004: Ultraconserved elements in the human genome. *Science* 304, 1321–1325.
- Bekker-Jensen, Simon ve diğ., 2006: Spatial organization of the mammalian genome surveillance machinery in response to DNA strand breaks. *J. Cell Biology* 173, 195–206.
- Bennett-Baker, Pamela E., Wilkowski, Jodi & Burke, David. T. 2003: Age-Assoziated Activation of Epigenetically Repressed Genes in the Mouse. *Genetics* 165, 2055–2062.
- Bjornsson, Hans T. ve diğ., 2008: Intra-individual Change Over Time in DNA Methylation With Familial Clustering. *JAMA* 299, 2877–2883.
- Blech, Jörg 2008: Bruch des bösen Zaubers. *Der Spiegel* 32, 110–112.
- Blewitt, Marnie E. ve diğ., 2006: Dynamic Reprogramming of DNA Methylation at an Epigenetically Sensitive Allele in Mice. *PLoS Genetics* 2, e49.
- Bolzer, Andreas ve diğ., 2005: Three-Dimensional Maps of All Chromosomes in Human Male Fibroblast Nuclei and Prometaphase Rosettes. *PLoS Biology* 3(5): e157.
- Boomsma, Dorret, Busjahn, Andreas & Peltonen, Leena 2002: Classical Twin Studies and Beyond. *Nature Reviews Genetics* 3, 872–882.
- Bossdorf, Oliver ve diğ., 2008: Epigenetics for ecologists. *Ecological Letters* 11, 106–115.
- Bouchard, T. J. ve diğ., 1990: Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science* 250, 223–228.

- Bourc'his, Deborah & Bestor, Timothy H. 2004: Meiotic catastrophe and retrotransposon reactivation in male germ cells lacking Dnmt3L. *Nature* 431, 96–99.
- Branco, Miguel R. & Pombo, Ana 2006: Intermingling of Chromosome Territories in Interphase Suggests Role in Translocations and Transcription-Dependent Associations. *PLoS Biology* 4, e138.
- Brena, Romulo M. & Costello, Joseph F. 2007: Genome-epigenome interactions in cancer. *Hum. Mol. Genet.* 16, 96–105.
- Brockdorff, Neil & Turner, Bryan M. 2007: Dosage Compensation in Mammals. In: Allis, C. David, Jenuwein, Thomas & Reinberg, Danny (Eds.) 2007: Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
- Brown, Shelley E. ve diğ., 2007: Variation in DNA Methylation Patterns During the Cell Cycle of HeLa Cells. *Epigenetics* 2, 54–65.
- Brown, T. A. 2007: Genomes 3. Garland Science, New York.
- Bruder, Carl E. G. ve diğ., 2008: Phenotypically Concordant and Discordant Monozygotic Twins Display Different DNA Copy-Number Profiles. *Am. J. Hum. Genetics* 82, 763–771.
- Burdge, Graham C., Lillycrop, Karen A. & Jackson, Alan A. 2009: Nutrition in early life, and risk of cancer and metabolic disease: alternative endings in an epigenetic tale? *Br. J. Nutr.* 101, 619–630.
- Bygren, Lars Olov, Kaati, Gunnar & Edvinsson 2001: Longevity Determined by Parental Ancestors' Nutrition During Their Slow Growth Period. *Acta Biotheoretica* 49, 53–59.
- Champagne, Frances A. ve diğ., 2006: Maternal Care Associated with Methylation of the Estrogen Receptor- α 1b Promotor and Estrogen Receptor α Expression in the Medial Preoptic Area of Female Offspring. *Endocrinology* 147, 2909–2915.

- Check, Erika 2007: Celebrity genomes alarm researchers. *Nature* 447, 358–359.
- Cheng, Ze ve diğ., 2005: A genome-wide comparison of recent chimpanzee and human segmental duplications. *Nature* 437, 88–93.
- Church, Deanna M. ve diğ., 2009: Lineage-specific Biology Revealed by a Finished Genome Assembly of the Mouse. *PLoS Biology* 7, e1000112.
- Clamp, Michele ve diğ., 2007: Distinguishing protein-coding and noncoding genes in the human genome. *PNAS* 104, 19428–19433.
- Clerc, P. & Avner, P. 1998: Role of the region 3' to Xist exon 6 in the counting process of X-chromosome inactivation. *Nature Genetics* 19, 249–253.
- Colman, Ricki J. ve diğ., 2009: Caloric Restriction Delays Disease Onset and Mortality in Rhesus Monkeys. *Science* 325, 201–204.
- Cooney, Craig A., Dave, Apurva A. & Wolff, George L. 2002: Maternal Methyl Supplements in Mice Affect Epigenetik Variation and DNA Methylation of Offspring. *J. Nutrition* 132, 2393S–2400S.
- Crews, David ve diğ., 2007: Transgenerational epigenetic imprints on mate preference. *PNAS* 104, 5942–5946.
- Cropley, Jennifer, Suter, Catherine, Beckman, Kenneth & Martin, David 2006: Germ-line epigenetic modification of the murine *Avy* allele by nutritional supplementation. *PNAS* 103(46), 17308–17312.
- Cropley, Jennifer E., Martin, David I. K. 2007: Controlling elements are wild cards in the epigenomic deck. *PNAS* 104, 18879–18880.
- Cubas, Pilar 2004: Floral zygomorphy, the recurring evolution of a successful trait. *BioEssays* 26, 1175–1184.

- Cubas, Pilar, Vincent, Coral & Coen, Enrico 1999: An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry. *Nature* 401, 157–161.
- Dalal, Yamini, Furuyama, Takehito, Vermaak, Danielle & Henikoff, Steven 2007: Structure, dynamics, and evolution of centromeric nucleosomes. *PNAS* 104, 15974–15981.
- Davis, Erica ve diğ., 2005: RNAi-Mediated Allelic trans-Interaction at the Imprinted Rtl1/Peg11 Locus. *Current Biology* 15, 743–749.
- de Rooij, Susanne R. ve diğ., 2007: The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 1219–1224.
- de Vries, H. 1901–03: Die Mutationstheorie I–II. Veit & Co., Leipzig.
- Dinant, Christoffel, Houtsmuller, Adriaan B. & Vermeulen, Wim 2008: Chromatin structure and DNA damage repair. *Epigenetics and Chromatin* I: 9.
- Dodge, Jonathan E. ve diğ., 2005: Inactivation of Dnmt3b in Mouse Embryonic Fibroblasts Results in DNA Hypomethylation, Chromosomal Instability, and Spontaneous Immortalization. *J. Biol. Chem.* 280, 17986–17991.
- Dolinoy, Dana C., Weidman, Jennifer, Waterland, Robert A. & Jirtle, Randy L. 2006: Maternal Genistein Alters Coat Color and Protects *Avy* Mouse Offspring from Obesity by Modifying the Fetal Epigenome. *Environmental Health Perspectives* 114, 567–572.
- Dorigo, Benedetta ve diğ., 2004: Nucleosome Arrays Reveal the Two-Start Organization of the Chromatin Fibre. *Science* 306, 1571–1573.
- Eckhardt, Florian ve diğ., 2006: DNA methylation profiling of human chromosomes 6, 20 and 22. *Nature Genetics* 38, 1378–1385.

- Eden, Amir, Gaudet, Francois & Jaenisch, Rudolf 2003: Response to Comment on Chromosomal Instability and Tumors Promoted by DNA Hypomethylation. *Science* 302, 1153c.
- Eden, Amir ve diğ., 2003: Chromosomal Instability and Tumors Promoted by DNA Hypomethylation. *Science* 300, 455.
- Erren, Thomas C., Cullen, Paul & Erren, Michael 2008: Results of rush to sequence genomes may be nonsense. *Nature* 452, 151.
- Esteller, Manel 2007: Epigenetic gene silencing in cancer: the DNA hypermethylation. *Human Molecular Genetics* 16, R50-R59.
- Esteller, Manel 2008: Epigenetics in cancer. *New Engl. J. Med.* 358, 1148–1159.
- Field, Yair ve diğ., 2008: Distinct Modes of Regulation by Chromatin Encoded through Nucleosome Positioning Signals. *PLoS Comput. Biol.* 4(11): e1000216.
- Finlan, Lee E., Bickmore, Wendy A. 2008: Porin new light onto chromatin and nuclear organization. *Genome Biology* 9, 222.
- Flaus, Andrew & Owen-Hughes, Tom 2004: Mechanisms for ATP-dependent chromatin remodeling: farewell to the tuna-can octamer? *Curr. Opin. Genet. Dev.* 14, 165–173.
- Flemming, Walther 1882: Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung. Verlag F. C. W. Vogel, Leipzig.
- Fraga, Mario F. ve diğ., 2005: Epigenetik differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *PNAS* 102, 10604–10609.
- Francis, Darlene ve diğ., 1999: Nongenomic Transmission Across Generations of Maternal Behavior and Stress Responses in the Rat. *Science* 286, 1155–1158.

- Felsenfeld, Gary 2007: A Brief History of Epigenetics. In: Allis, C. David, Jenuwein, Thomas & Reinberg, Danny (Eds.) 2007: Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
- Gärtner, Klaus 1990: A third component causing random variability beside environment and genotyp. A reason for the limited success of a 30 year long effort to standardize laboratory animals? *Laboratory Animals* 24, 71–77.
- Gangaraju, Vamsi K. & Bartholomew, Blaine 2007: Mechanisms of ATP Dependent Chromatin Remodeling. *Mutation Research* 618, 3–17.
- Gaudet, Francois ve diğ., 2003: Induction of Tumors in Mice by Genomic Hypomethylation. *Science* 300, 489–492.
- Gentles, Andrew J. ve diğ., 2007: Evolutionary dynamics of transposable elements in the short-tailed opossum *Monodelphis domestica*. *Genome Research* 17, 992–1004.
- Georges, Michel, Charlier, Carole & Cockett, Noelle 2003: The callipygelocus: evidence for the trans interaction of reciprocally imprinted genes. *Trends in Genetics* 19, 248–252.
- Gerhards, Jürgen & Schäfer, Mike Steffen 2006: Die Herstellung einer öffentlichen Hegemonie. Humangenomforschung in der deutschen und US-amerikanischen Presse. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden.
- Gerstein, Mark B. ve diğ., 2007: What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition. *Genome Research* 17, 669–681.
- Gesteland, Raymond F., Cech, Thomas R. & Atkins, John F. (Eds.) 2006: The RNA World. Third Edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.
- Gibbs, W. Wayt 2004a: Preziosen im DNA-Schrott. *Spektrum der Wissenschaft* 02/04, 68–75.
- Gibbs, W. Wayt 2004b: DNA ist nicht alles. *Spektrum der Wissenschaft* 03/04, 68–75.

- Gibson, Greg & Hogness, David S. 1996: Effects of Polymorphism in the *Drosophila* Regulatory Gene *Ultrabithorax* on Homeotic Stability. *Science* 271, 200–203.
- Gilbert, Nick ve diğ., 2007: DNA methylation affects nuclear organization, histone modification, and linker histone binding but not chromatin compaction. *The Journal of Cell Biology* 177, 401–411.
- Gilbert, Scott F. & Epel, David 2009: Ecological Developmental Biology. Integrating Epigenetics, Medicine, and Evolution. Sinauer Associates, Sinderland.
- Gingeras, Thomas R. 2007: Origin of phenotyps: Genes and transcripts. *Genome Research* 17, 682–690.
- Gluckman, Peter D., Hanson, Mark A. & Spencer, Hamish G. 2005: Predictive adaptive rcsponses and human evolution. *Trend in Ecology and Evolution* 20, 527–533.
- Gluckmann, Peter & Hanson, Mark 2007: Aus dem Tritt geraten. Warum unsere Welt nicht mehr zu unseren Körpern passt. Springer, Spektrum Akademischer Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Goll, Mary Grace & Bestor, Timothy H. 2005: Eukaryotic Cytosine Methyltransferases. *Ann. Rev. Biochem.* 74, 481–514.
- Goyal, Rachna, Reinhardt, Richard & Jeltsch, Albert 2006: Accuracy of DNA methylation pattern preservation by Dnmt1 methyltransferase. *Nucleic Acids Research* 34, 1182–1188.
- Greaves, Ian K., Rangasamy, Danny, Ridgway, Patricia & Tremethick, David 2007: H2A.Z contributes to the unique 3D structure of the centromere. *PNAS* 104, 525–530.
- Greenup, Aaron ve diğ., 2009: The molecular biology of seasonal flowering responses in Arabidopsis and the cereals. *Annals of Botany* 103, 1165–1172.
- Gregory, T. Ryan (Ed.) 2005: The Evolution of the Genome. Elsevier Academic Press, Amsterdam.

- Gustafsson, A. 1979: Linnaeus' Peloria: The History of a Monster. *Theoretical and Applied Genetics* 54, 241–248.
- Han, Leng ve diğ., 2008: CpG islands density and its correlations with genomic features in mammalian genomes. *Genome Biology* 9, R79.
- Harvey, Anne C. & Downs, Jessica A. 2004: What functions do linker histones provide? *Molecular Microbiology* 53, 771–775.
- Healey, S. C. ve diğ., 2001: Height Discordance in Monozygotic Females is not Attributable to Discordant Inactivation of X-linked Stature Determining Genes. *Twin Res.* 4, 19–24.
- Heintzman, Nathaniel D. ve diğ., 2007: Distinct and predictive chromatin signatures of transcriptional promoters and enhancers in the human genome. *Nature Genetics* 39, 311–318.
- Henderson, Ian R. & Dean, Caroline 2004: Control of *Arabidopsis* flowering: the chill before the bloom. *Development* 131, 3829–3838.
- Henderson, Ian R. & Jacobsen, Steven E. 2007: Epigenetic inheritance in plants. *Nature* 447, 418–424.
- Henikoff, Steven ve diğ., 2001: The Centromere Paradox: Stable Inheritance with Rapidly Evolving DNA. *Science* 293, 1098–1102.
- Henikoff, Steven, Furuyama, Takehito & Ahmad, Kami 2004: Histone variants, nucleosome assembly and epigenetic inheritance. *Trends in Genetics* 20, 320–326.
- Heun, Patrick ve diğ., 2006: Mislocation of the *Drosophila* Centromere-Specific Histone CID Promotes Formation of Functional Kinetochores. *Developmental Cell* 10, 303–315.
- Hinds, David A. ve diğ., 2005: Whole-Genome Patterns of Common DNA Variation in Three Human Populations. *Science* 307, 1072–1079.

- Hochedlinger, Konrad ve diğ., 2004: Reprogramming of amelanoma genome by nuclear transplantation. *Genes Dev.* 18, 1875–1885.
- Hucho, Ferdinand ve diğ., (Hgb.)2005:Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Forschungsberichte, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften Band 14, Elsevier, Spektrum Akademischer Verlag, München.
- International Human Genome Consortium 2001: Initial sequencing and analysis of the human genomes. *Nature* 409, 813–964.
- International Mouse Genome Consortium 2002: Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* 420, 520–562.
- Ioshikhes, Ilya P., Albert, Istvan, Zanton, Sara & Pugh, Franklin 2006: Nucleosome positions predicted through comparative genomics. *Nature Genetics* 38, 1210–1215.
- Jablonka, Eva & Lamb, Marion J. 1995: Epigenetic Inheritance and Evolution. The Lamarckian Dimension. Oxford University Press, Oxford.
- Jablonka, Eva & Lamb, Marion J. 2005: Evolution in Four Dimensions. Genetic, Epigenetic, Behavioural and Symbolic Variation in the History of Life. MIT Press, Cambridge.
- Jablonka, Eva & Lamb, Marion J. 2008a: Soft inheritance: Challenging the Modern Synthesis. *Genetics and Molecular Biology* 31, 389–395.
- Jablonka, Eva & Lamb, Marion J. 2008b: The Epigenome in Evolution: Beyond the Modern Synthesis. *VOGis Herald* 12, 242–254.
- Jablonka, Eva & Raz, Gal 2009: Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *The Quarterly Review Biology* 84, 131–176.

- Jahn, Ilse (Hrg.) 2000: Geschichte der Biologie. 3. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin.
- Jirtle, Randy L. & Skinner, Michael K. 2007: Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Reviews Genetics* 8, 253–262.
- Johannes, Frank ve diğ., 2008: Epigenome dynamics: a quantitative genetics perspective. *Nature Reviews Genetics* 9, 883–890.
- Johannes, Frank ve diğ., 2009: Assessing the Impact of Transgenerational Epigenetic Variation on Complex Traits. *PLoS Genetics* 5(6), e10000530.
- Kaati, Gunnar, Bygren, Lars Olov, Pembrey, Marcus & Sjöström, Michael 2007: Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *Europ. J. Hum. Gen.* 15, 784–790.
- Kaati, Gunnar, Bygren, L. O. & Edvinson, S. 2002: Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slowgrowth period. *Europ. J. of Human Genetics* 10, 682–688.
- Kadauke, Stephan & Blobel, Gerd A. 2009: Chromatin loops in gene regulation. *Biochimica et Biophysica Acta* 1789, 17–25.
- Kaplan, Noam ve diğ., 2008: The DNA-encoded nucleosome organization of a eukaryotic genome. *Nature* 458, 362–366.
- Katzman, Sol ve diğ., 2007: Human Genome Ultraconserved Elements Are Ultraselected. *Science* 317, 9.
- Khorasanizadeh, Sepideh 2004: The Nucleosome: From Genomic Organisation to Genomic Regulation. *Cell* 116, 259–272.
- Kössler, Heiner 2003: Die Regulation der humanen H3-Histon-Gene. Diss. Georg-August-Universität Göttingen.
- Kornberg, Roger D. 1974: Chromatin Structur: A Repeating Unit of Histones and DNA. *Science* 184, 868–871.

- Kouzarides, Tony & Berger, Shelley L. 2007: Chromatin Modifications and Their Mechanism of Action. In: Allis, C. David, Jenuwein, Thomas & Reinberg, Danny (Eds.) 2007: Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
- Kucharski, R., Maleszka, J., Foret, S. & Maleszka, R. 2008: Nutritional Control of Reproductive Status in Honeybees via DNA Methylation. *Science* 319, 1827–1830.
- Kuhlmann, Markus & Nellen, Wolfgang 2004: RNA Interferenz. *Biologie in unserer Zeit* 34, 142–150.
- Lane, Natasha ve diğ., 2003: Resistance of IAPs to methylation reprogramming may provide a mechanism for epigenetic inheritance in the mouse. *Genesis* 35, 88–93.
- Lange, Michael & Winkelheide, Martin 2007: Wie die Epigenetik die Biologie revolutioniert. www.dradio.de/dlf/sendungen/dossier/701960/
- Lavelle, Christophe & Prunell, Ariel 2007: Chromatin Polymorphism and the Nucleosome Superfamily. A Genealogy. *Cell Cycle* 6, 2113–2119.
- Lein, Sandro & Reuter, Gunter 2005: Heterochromatin und Gene silencing. *medgen* 17, 254–259.
- Lewis, Annabelle & Redrup, Lisa 2003: Genetic Imprinting: Conflict at the Callipyge Locus. *Current Biology* 15, R291–R294.
- Li, Bing, Carey, Michael & Workman, Jerry L. 2007: The Role of Chromatin during Transkription. *Cell* 128, 707–719.
- Li, En & Bird, Adrian 2007: DNA Methylation in Mammals. In: Allis, C. David, Jenuwein, Thomas & Reinberg, Danny (Eds.) 2007: Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
- Li, En, Bestor, Timothy H. & Jaenisch, Rudolf 1992: Targeted Mutation of the DNA Methyltransferase Gene Results in Embryonic Lethality. *Cell* 69, 915–926.

- Li, Gu ve diğ., 2004: Rapid spontaneous accessibility of nucleosomal DNA. *Nature Structural & Molecular Biology* 12, 46–53.
- Li, Wan-Xiang ve diğ., 2004: Interferon antagonist proteins of influenza and vaccinia viruses are suppressors of RNA silencing. *PNAS* 101, 1350–1355.
- Lin, Hong ve diğ., 2007: Dosage Compensation in the Mouse Balances Up-Regulation and Silencing of X-Linked Genes. *PLoS Biology* 5, e326.
- Lippman, Zachary & Martienssen, Rob 2004: The role of RNA interference in heterochromatic silencing. *Nature* 431, 364–370.
- Liu, Dong ve diğ., 1997: Maternal Care, Hippocampal Glucocorticoid Receptors, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress. *Science* 277, 1659–1662.
- Luger, Karolin, Mäder, Arnim W., Richmond, Robin, Sargent, David & Richmond Timothy 1997: Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature* 389, 251–260.
- Luo, D. ve diğ., 1996: Origin of floral asymmetry in *Antirrhinum*. *Nature* 383, 794–799.
- Lyko, Frank, Ramsahoye, Bernard H. & Jaenisch, Rudolf 2000: DNA methylation in *Drosophila melanogaster*. *Nature* 408, 538–539.
- Lynch, Michael 2007: The Origins of Genome Architecture. Sinauer Associates, Sunderland.
- Madan Babu, M. ve diğ., 2008: Eukaryotic gene regulation in three dimensions and its impact on genome evolution. *Curr. Op. Gen. Dev.* 18, 1–12.
- Maestripieri, Dario & Mateo, Jill M. 2009: Maternal Effects in mammals. The University of Chicago Press, Chicago, London.
- Martin, George M. 2005: Epigenetic drift in aging identical twins. *PNAS* 102, 10413–10414.

- Matzke, Marjori & Matzke, Antonius J. M. 2004: Planting the Seed of a New Paradigm. *PLoS Biology* 2(5), 0582–0585.
- Matzke, Marjori A., Birchler, James A. 2005: RNAi-mediated pathways in the nucleus. *Nature Reviews Genetics* 6, 24–35.
- Matzke, Marjori & Mittelsten Scheid, Ortrun 2007: Epigenetic Regulation in Plants. In: Allis, C. David, Jenuwein, Thomas & Reinberg, Danny (Eds.) 2007: Epigenetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
- McGowan, Patrick O. Ve diğ., 2008: Promoter-Wide Hypermethylation of the Ribosomal RNA Gene Promoter in the Suicide Brain. *PLoS ONE* 3, e2085.
- McGowan, Patrick O. ve diğ., 2009: Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, doi:10.1038/nn.2270.
- Meaburn, Karen J. & Misteli, Tom 2007: Chromosome territories. *Nature* 445.
- Meaburn, Karen J., Misteli, Tom & Soutoglou, Evi 2007: Spatial genome organization in the formation of chromosomal translocations. *Semin. Cancer Biol.* 17, 80–90.
- Meaney, Michael J. 2001: Maternal Care, Gene Expression, and the Transmission of Individual Differences in Stress Reactivity Across Generations. *Ann. Rev. Neurosci.* 24, 1161–1192.
- Meaney, Michael J. 2005: Wie die Zuwendung der Eltern die Stressvulnerabilität beeinflusst: Molekularbiologische Grundlagen sozialer Erfahrung, *Verhaltenstherapie* 15, 110–112.
- Michaels, S. D. & Amasino, R. M. 2000: Memories of Winter: vernalization and the competence to flower. *Plants, Cell and Environment* 23, 1145–1153.
- Migeon, Barbara R. 2007: Females Are Mosaics. X Inactivation and Sex Differences in Disease. Oxford University Press, Oxford, New York.

- Mikkelsen, Tarjei S. ve diğ., 2007: Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. *Nature* 448, 553–560.
- Mikkelsen, Tarjei S. ve diğ., 2007: Genome of the marsupial *Monodelphis domestica* reveals innovation in non-coding sequences. *Nature* 447, 167–178.
- Misteli, Tom 2005: Concepts in nuclear architecture. *BioEssay* 27, 477–487.
- Misteli, Tom 2007: Beyond the Sequence: Cellular Organization of Genome Function. *Cell* 128, 787–800.
- Mito, Yoshiko, Henikoff, Jorja G. & Henikoff, Steven 2005: Genome-scale profiling of histone H3.3 replacement patterns. *Nature Genetics* 37, 1090–1097.
- Morgan, Daniel K. & Whitelaw, Emma 2008: The case for transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Mamm Genome* 19, 394–397.
- Morgan, Hugh D., Sutherland, Heidi, Martin, David I. K. & Whitelaw, Emma 1999: Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nature Genetics* 23, 314–318.
- Morgan, Hugh D. ve diğ., 2005: Epigenetics reprogramming in mammals. *Human Mol. Gen.* 14, R47–R58.
- Moss, Lenny 2003: What Genes Can't Do. MIT Press, Cambridge.
- Moss, Lenny 2006: Redundancy, Plasticity, and Detachment: The Implications of Comparative Genomics for Evolutionary Thinking. *Philosophy of Science* 73, 930–946.
- Naruse, Yoshihisa ve diğ., 2004: Circadian and Light-induced Transcription of Clock Gene *Per1* Depends on Histone Acetylation and Deacetylation. *Mol. Cell. Biol.* 24, 6278–6287.
- Nguyen, Di Kim & Disteche, Christine M. 2006: Dosage compensation of the active X chromosome in mammals. *Nature Genetics*, 47–53.

- Oates, N. A. ve diğ., 2006: Increased DNA Methylation at the Axin1 Gene in a Monozygotic Twin from Pair Discordant for a Caudal Duplication Anomaly. *Am. J. Human Genetics* 79, 155–162.
- Oberlander, Tim F. ve diğ., 2008: Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 3, 97–106.
- Okano, Masaki, Bell, Daphne W. & Haber, Daniel A. 1999: DNA Methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b Are Essential for De Novo Methylation and Mammalian Development. *Cell* 99, 247–257.
- Ovcharenko, Ivan 2008: Widespread Ultraconservation Divergence in Primates. *Mol. Biol. Evol.* 25, 1668–1676.
- Pagliucci, Massimo 2007: Do we need an extended evolutionary synthesis? *Evolution* 61, 2743–2749.
- Parada, Luis A., McQueen, Philip G. & Misteli, Tom 2004: Tissue-specific spatial organisation of genomes. *Genome Biology* 5: R44.
- Pearson, Helen 2006: What is a Gene? *Nature* 441, 399–401.
- Pembrey, Marcus & ALSPAC Study Team 2004: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a resource for genetic epidemiology. *European J. Endocrinology* 151, 125–129.
- Pembrey, Marcus E. 2002: Time to take epigenetic inheritance seriously. *Europ. J. Human Gen.* 10, 669–671.
- Pembrey, Marcus E. ve diğ., 2006: Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Europ. J. Human Gen.* 14, 159–166.
- Pennisi, Elisabeth 2007: DNA Study Forces Rethink of What it Means to be a Gene. *Science* 316, 1556–1557.
- Pennisi, Elisabeth 2008: Modernizing the Modern Synthesis. *Science* 321, 196–197.

- Petronis, Arturo ve diğ., 2003: Monozygotic Twins exhibit Numerous Epigenetic Differences: Clues to Twin Discordance. *Schizophrenia Bulletin* 29, 169–178.
- Pfeffer, Sebastien ve diğ., 2004: Identification of Virus-Encoded Micro RNAs. *Science* 304, 734–736.
- Phair, Robert D. ve diğ., 2004: Global Nature of Dynamic Protein-Chromatin Interactions In Vivo: Three Dimensional Genome Scanning and Dynamic Interaction Networks of Chromatin Proteins. *Mol. Cell. Biol.* 24, 6393–6402.
- Post, Senja 2008: Klimakatastrophe oder Katastrophenklima? Die Berichterstattung über den Klimawandel aus Sicht der Klimaforscher. *Medien skripten* 51, Verlag Reinhard Fischer, München.
- Probst, Aline, Dunleavy, Elaine & Almouzni, Genevieve 2009: Epigenetik inheritance during the cell cycle. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10, 192–206.
- Quellet, Dominique L. ve diğ., 2006: Micro RNAs in Gene Regulation: When the Smallest Governs It All. *J. Biomedicine Biotechnology* Vol. 2006, Article ID 69616, 1–20.
- Rabl, Carl 1885: Über Zelltheilung. *Morphologisches Jahrbuch* 10(2), 214–330.
- Rakyan, Vardhman K. ve diğ., 2003: Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murin *AxinFu* allele occurs after maternal and paternal transmission. *PNAS* 100(5), 2538–2543.
- Rakyan, Vardhman K., Preis, Jost, Morgan, Hugh & Whitelaw, Emma 2001: The marks, mechanisms and memory of epigenetic states in mammals. *Biochem. J.* 356, 1–10.
- Rapp, Ryan A. & Wendel, Jonathan F. 2005: Epigenetics and plant evolution. *New Phytologist* 168, 81–91.
- Richter, Karsten, Nessling, Michelle & Lichter, Peter 2007: Experimental evidence for the influence of molecular crowding on nuclear architecture. *J. Cell Science* 120, 1673–1680.

- Rippe, Karsten 2007: Dynamic organization of the cell nucleus. *Curr. Op. Gen. & Dev.* 17, 373–380.
- Ripperger, Jürgen A. & Schibler, Ueli 2006: Rhythmic CLOCK-BMAL1 binding to multiple E-box motifs driven circadian Dbp transcription and chromatin transitions. *Nature Genetics* 38, 369–374.
- Rollins, Robert A. ve diğ., 2006: Large-scale structure of genomic methylation patterns. *Genome Res.* 16, 157–163.
- Ross, M. T. ve diğ., 2005: The DNA sequenz of the human X chromosome. *Nature* 434, 325–337.
- Rutherford, Suzanne L. & Lindquist, Susan 1998: Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature* 396, 336–342.
- Saha, Anjanabha, Wittmeyer, Jaccheline & Cairns, Bradley R. 2006: Chromatin remodelling: the industrial revolution of DNA around histones. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 7, 437–447.
- Sangster, Todd A. ve diğ., 2007: Phenotypic Diversity and Altered Environmental Plasticity in *Arabidopsis thaliana* with Reduced Hsp90 Levels. *PLoSONE* 7, e648.
- Sangster, Todd A. ve diğ., 2008a: HSP90 affects the expression of genetic variation and developmental stability in quantitative traits. *PNAS* 105, 2963–2968.
- Sangster, Todd A. ve diğ., 2008b: HSP90-buffered genetic variation is common in *Arabidopsis thaliana*. *PNAS* 105, 2969–2974.
- Sapp, Jan 2003: *Genesis. The Evolution of Biology.* Oxford University Press, Oxford, New York.
- Scherer, Stewart 2008: *A Short Guide to the Human Genome.* Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
- Schneider, Robert & Grosschedl, Rudolf 2007: Dynamics and interplay of nuclear architecture, genome organization, and gene expression. *Genes & Development* 21, 3027–3043.

- Schübeler, Dirk 2007: Enhancing genome annotation with chromatin. *Nature Genetics* 39, 284–285.
- Schübeler, Dirk ve diğ., 2000: Genomic Targeting of Methylated DNA: Influence of Methylation on Transcription, Replication, Chromatin Structure, and Histone Acetylation. *Mol. Cell. Biology* 20, 9103–9112.
- Shahbazian, Mona D. & Grunstein, Michael 2007: Functions of Side-Specific Histone Acetylation and Deacetylation. *Ann. Rev. Biochem.* 76, 75–100.
- Shilatifard, Ali 2006: Chromatin Modifications by Methylation and Ubiquitination: Implications in the Regulation of Gene Expression. *Ann. Rev. Biochem.* 75, 243–69.
- Smith, E. R. ve diğ., 2005: A human protein complex homologous to the *Drosophila* MSE complex is responsible for the majority of histone H4 acetylation at lysin 16. *Mol. Cell. Biol.* 25, 9175–9188.
- Sollars, Vincent ve diğ., 2003: Evidence for a epigenetic mechanism by which Hsp90 acts as a capacitor for morphological evolution. *Nature genetics* 33, 70–74.
- Stotz, Karola & Griffiths, Paul 2004: Genes: Philosophical analysis put to test. *Hist. Philos. Life Sci.* 26, 5–28.
- Strahl, Brian D. & Allis, C. David 2000: The language of covalent histone modifications. *Nature* 403, 41–45.
- Sung, Sibum & Amasino, Richard M. 2005: Remembering Winter: Towards a Molecular Understanding of Vernalization. *Ann. Rev. Plant Biol.* 56, 491–508.
- Szyf, Moshe 2008: The role of DNA hypermethylation and demethylation in cancer and cancer therapy. *Current Oncology* 15, 72–75.
- Szyf, Moshe, McGowan, Patrick & Meaney, Michael J. 2008: The Social Environment and the Epigenome. *Environ. Mol. Mutagenesis* 49, 46–60.

- The ENCODE Project Consortium 2007: Identification and analysis of functional elements in 1 % of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* 447, 799–816.
- Theißen, Günter 2000: Evolutionary developmental genetics of floral symmetry: the revealing power of Linnaeus' monstrous flower. *BioEssays* 22, 209–213.
- van Driel, Roel, Fransz, Paul F. & Verschure, Pernette J. 2003: The eukaryotic genome: a system regulated at different hierarchical levels. *J. Cell Science* 116, 4067–4075.
- van Speybroeck, Linda, Van de Vijver, Gertrudis & De Waele, Dani (Hg.) 2002: From Epigenesis to Epigenetics. The Genome in Context. Annals of the New York Academy of Sciences 981. The New York Academy of Sciences, New York.
- Vastenhouw, Nadine L. ve diğ., 2006: Long-term gene silencing by RNAi. *Nature* 442, 882.
- Vaughn, Matthew W. ve diğ., 2007: Epigenetic Natural Variation in *Arabidopsis thaliana*. *PLoS Biology* 5, e174.
- Verma, Mukesh, Dunn, Barbara K. & Umar, Asad (Ed.) 2003: Epigenetics in Cancer Prevention. Early Detection and Risk Assessment. Annals of the New York Academy of Sciences 983. The New York Academy of Sciences, New York.
- Voss, Julia 2007: Darwins Bilder. Ansichten der Evolutionstheorie 1837–1874. Fischer Taschenbuchverlag, Frankfurt a. M.
- Wachsmuth, Malte, Caudron-Herger, Maiwen & Rippe, Karsten 2008: Genome organization: Balancing stability and plasticity. *Biochimica et Biophysica Acta* 1783, 2061–2079.
- Waterland, Robert A. & Jirtle, Randy L. 2002: Maternal dietary methyl donor supplementation affects offspring phenotype by increasing cytosin methylation at the agouti locus in *Avymice*. *The FASEB J.* 16, A228.

- Waterland, Robert A. & Jirtle, Randy L. 2003: Transposable Elements: Targets for Early Nutritional Effects on Epigenetic Gene Regulation. *Molecular and Cellular Biology* 23, 5293–5300.
- Waterland, Robert A. & Jirtle, Randy L. 2004: Early Nutrition, Epigenetic Changes at Transposons and Imprinted Genes, and Enhanced Susceptibility to Adult Chronic Disease. *Nutrition* 20, 63–68.
- Waterland, Robert A., Travisano, Michael & Tahiliani, Kaja G. 2007: Diet induced hypermethylation at *agouti viable yellow* is not inherited trans-generationally through the female. *The FASEB Journal* 21, 3380–3385.
- Waterland, Robert A. ve diğ., 2006: Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at Axin fused. *Genesis* 44, 401–406.
- Weaver, Ian C. G. ve diğ., 2004: Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience* 7, 847–854.
- Weaver, Ian C. G. ve diğ., 2005: Reversal of Maternal Programming of Stress Responses in Adult Offspring through Methyl Supplementation: Altering Epigenetic Marking Later in Life. *J. Neurosci.* 25, 11045–11054.
- Weaver, Ian C. G., Meaney, Michael, J. & Szyf, Moshe 2006: Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *PNAS* 103, 3480–3485.
- West-Eberhard, Mary Jane 2003: Developmental Plasticity and Evolution. Oxford University Press, Oxford, New York.
- West-Eberhard, Mary Jane 2005: Phenotypic Accommodation: Adaptive Innovation Due to Developmental Plasticity. *J. Exp. Zool. (MolDev Ecol)* 304B, 610–618.
- Whitelaw, Emma & Martin, David I. K. 2001: Retrotransposons as epigenetic mediators of phenotypic variation in mammals. *Nature Genetics* 27, 361–365.

- Whitelaw, Nadia C. & Whitelaw, Emma 2006: How lifetimes shape epigenotype within and across generations. *Human Molecular Genetics* 15, Review Issue 2, doi:10.1093/hmg/ddl200.
- Wolff, George L., Kodell, Ralph, Moore, Stephen & Cooney, Craig 1998: Maternal epigenetics and methyl supplements effect agouti gene expression in *Avy/a* mice. *The FASEB Journal* 12, 949–957.
- Wong, Albert H. C., Gottesman, Irving I. & Petronis, Arturas 2005: Phenotypic differences in genetically identical organisms: the epigenetic perspective. *Human Molecular Genetics* 14, R11-R18.
- Xiao, Han ve diğ., 2008: A Retrotransposon-Mediated Gene Duplication Underlies Morphological Variation of Tomato Fruit. *Science* 319, 1527–1530.
- Xu, Guo-Liang ve diğ., 1999: Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene. *Nature* 402, 187–191.
- Yoo, Christine B. & Jones, Peter A. 2006: Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery* 5, 37–50.
- Zilberman, Daniel & Henikoff, Steven 2007: Genome-wide analysis of DNA methylation patterns. *Development* 134, 3959–3965.
- Zimmer, Carl 2008: Now: The Rest of the Genome, *New York Times* 11.11.2008.

Sözlükçe

Annelerden (Maternal) Kaynaklanan Etkiler: Annelerin yavruları üzerindeki genetik olmayan etkileridir.

Alel: Bir genin birçok formundan biridir. Çift (diploid) kromozom setine sahip vücut hücrelerinde, biri anneden ve biri babadan geçen her bir genin adıdır.

Baskılanma (imprinting): Genomik damgalama; bir genin anne veya baba kökenli oluşu gen ifadesini belirler, çoğunlukla DNA metilasyonu ile üreme hücreleri üzerinden aktarılır.

Blastosist: Memelilerin erken embriyonik gelişim evresinde oluşan ve içinde embriyoblast bulunan, gerçek embriyonun çıktığı bir hücre kütlesi; embriyonik kök hücreleri içeren içi boş bir zigot.

CpG adaları: İçinde normalin üzerinde, bol miktarda sitozin-guanin dizileri (CpG dinükleotidleri) bulunan, genellikle gen promotörleriyle bağlantılı olan ve normalde metillenmeyen DNA bölümleridir.

DICER: Çift sarmallı RNA'dan kısa siRNA'ları kesen enzim kompleksi, bkz. RNAi.

Hızlandırıcılar: Genlerin transkripsiyonunu arttırmak için, proteinlere bağlanan DNA'nın düzenleyici dizileri; gen lokasyonundan uzakta olabilirler.

Dizileme: DNA ve RNA bazlarının sıralamasını çözme işlemidir. Geçmişte zahmetli bir işken bugün büyük ölçüde robotlar tarafından otomatik olarak yapılmaktadır.

Ekleme: Kodlama yapmayan intronların bir RNA kopyasından çıkarılması ve kodlama yapan eksonların bir protein şablonu işlevi gören bir mRNA'yla birleştirilmesidir. Alternatif ekleme ve birleştirmeler yoluyla, bir kopyadan birkaç farklı RNA veya protein ortaya çıkabilir.

Ekson: Bir protein geninin kodlama bölümleri; kodlama yapmayan intronlarca kesintiye uğratılan kısımlar.

Epialel: Bir genin çeşitli epigenetik durumlarından biri.

Epigenom: Bir genomun bütün epigenetik işaretlerinin toplamı.

Epigenotip: Bir bireyin belli epigenetik yapısı (epiallellerin birleşimi).

Epimutasyon: Epigenetik işaretleme modellerinde, kendiliğinden meydana gelen veya çevresel etkilerle tetiklenen tersine çevrilebilir değişiklik; belirli koşullar altında kalıtımla aktarılabilir.

Fenotip: Bir organizmanın görünüşü ve davranışları, bütün özelliklerinin toplamı.

Genotip: Bir bireyin belli genetik yapısı (alel birleşimleri).

Histon: Bir nükleozomun alt birimlerini oluşturan nispeten küçük proteinlerdir. Aminoasit zincirlerinin bir ucu histon kuyruğu olarak çıkıntı yapar ve çok sayıda değişikliğe uğrayabilir.

Hücre döngüsü: Burada çalışan çekirdek olarak tanımlanan ara fazı ve sonraki hücre bölünmesini içerir.

Intron: Kodlayıcı eksonlar arasına dağılmış bir protein geninin kodlama yapmayan dizileridir. Ayrıca kopyalanarak daha sonra parçalara ayrılarak RNA'dan atılır.

Üreme hücreleri: Yumurta hücreleri ve sperm.

Kromatin: Kromozomları oluşturan; yaklaşık olarak eşit DNA ve protein parçalarından, özellikle histonlardan oluşan madde.

Mayoz: Olgunlaşma veya indirgeme bölünmesidir, aslında DNA'nın sadece bir kere kopyalanmasından sonra iki ardışık bölünmeyle gerçekleşir, böylece bölünme sonrası kromozom sayısı yarıya yani basit (haploid) kromozom setine indirgenir. Sadece yumurta ve sperm üretimi sırasında gerçekleşir.

Metilasyon: Metil gruplarından birinin DNA'ya (baz sitozi-ne) veya proteinlere, örneğin nükleozomların histon kuyruklarına bağlanmasıdır.

Metiltransferazlar: Metil gruplarını daha büyük moleküllere, örneğin DNA'ya veya nükleozomların histon kuyruklarına bağlayan enzimlerdir.

MicroRNA: RISC kompleksiyle tamamlayıcı RNA'ya bağlanan ve onun translasyonunu düzenleyen, genomdaki özel RNA genlerinde kodlanmış kısa RNA'dır.

Mitoz: Basit hücre bölünmesi.

mRNA: İngilizce *messenger RNA*'nın kısaltılmış yazılışı, haberci RNA, transkripsiyon ve onu takip eden uçları birleştirmenin ürünü; hücre çekirdeğini terk ederek bilgiyi DNA'dan protein sentezleme bölgeleri olan ribozomlara taşır.

Mutasyon: DNA dizisindeki kalıtsal değişim; çoğaltma sırasındaki kopyalama hatalarından ya da radyasyon veya kimyasallar gibi etkenlerden kaynaklanır.

Nükleozom: Sekiz histon (ikişer adet H_2A , H_2B , H_3 ve H_4) molekülünden oluşmuş ve kromatin üzerinde bulunan DNA'nın, üzerlerine tam bir buçuk tur dönüş yaparak sarıldığı karmaşık yapılarıdır; DNA'nın "paketleme birimidir".

Promotör: Transkripsiyonu başlatmak için RNA polimeraz enziminin bağlandığı, bir genin düzenleyici dizisi.

Protein: Özel olarak birleştirilmiş ve katlanmış aminoasit zincirlerinden oluşan makro moleküller.

Replikasyon (Kopyalama): Bir hücrenin DNA'sının kopyalanması, hücre bölünmesine hazırlık aşamasında hücre döngüsünün sentez evresinde meydana gelir.

Retrovirüs: Bir enfeksiyon durumunda önce ters transkriptaz enzimi tarafından DNA'ya çevrilmesi gereken RNA (HIV gibi) içeren virüs. Bu daha sonra birçok retrotranspozonun kaynağı olan konak genomla birleştirilir.

RISC: Kısa siRNAlardan, onları yok etmek için tamamlayıcı RNA'ya geçen enzim bileşiği.

RNA İnterferansı (RNAi): Çift sarmallı RNA'lar tarafından başlatılan ve kısa çift sarmallı RNA'lar yani siRNA'lar tarafından yönetilen, RISC kompleksi tarafından tamamlayıcı RNA'nın yok edilmesi sürecidir. Öncelikle virüsleri ve transpozonları hedef alan bir süreçtir.

siRNA: Küçük müdahaleci RNA (small interfering RNA), çift sarmallı RNA'nın kısa dizileridir (21-25 baz çifti); DICER enzim kompleksinin ürünü; tamamlayıcı mRNA'yı yok etmek için RISC yürütür.

Silme ya da çıkarma işlemi: DNA parçalarının, kısa dizilimlerden tutun da bütün kromozomlara kadar kaybedilmesi.

Şaperonlar: Başka proteinlerin doğru üç boyutlu şekillerini (konfigürasyonlarını) almalarına yardımcı olan proteinler, örneğin ısı şoku proteini Hsp90.

Transkripsiyon ya da Kopyalama: Bir DNA zincirinin diziliminin tamamlayıcı bir RNA'ya aktarılmasıdır.

Transkript veya Kopya: DNA'nın bir bölümünden elde edilen RNA kopyası; transkripsiyon ürünü.

Translasyon/Çeviri: mRNA'nın, bir proteinin aminoasit zincirine çevrilmesidir, ribozomlar üzerinde gerçekleşir.

Transpozon: Hareket halindeki genetik element, "zıplayan gen".

Dizin

A

akıllı tasarım 299
alkolizm 44, 216
ALSPAC 18, 22, 214, 236,
329, 369
Alzheimer 50, 216, 225
antibiyotik direnci 189
apoptoz 267
arginin 147
aslanağzı 30, 32, 33, 34, 38,
87, 88

B

bakteri 45, 82, 95
Berlin 2, 44, 53, 215, 261,
262, 270, 332, 360, 362,
363
Bertram, Evart 110
beslenme yetersizliği 254,
255, 258, 259
Birgen, Lars Olov 10, 11, 22
blastosist 113, 211, 273, 274
Branco, Miguel 167, 168, 169,
170, 355

C

Cech, Thomas 281, 360
Coen, Enrico 38, 39, 41, 87,
88, 90, 92, 93, 94, 185, 357
Colot, Vincent 309, 311, 321
CpG 103, 104, 112, 219, 269,
335, 361, 377
Crick, Francis 37, 38, 63,
100, 152, 279, 280, 281
çekirdek mimarisi 158
çiçekli bitkiler 40, 89
çift sarmal 37, 68, 89, 99, 102,
121, 153, 176, 285, 286, 287,
288, 293, 305, 310
çöp DNA 60, 66, 78, 109, 186

D

Darwin, Charles 31, 295,
298, 303, 306
demetilasyon 98, 274
depresyon 44, 246, 251
de Vires, Hugo 35
Dobzhansky, Theodosius
295, 296

doğal seçim 17, 39, 78, 80,
287, 295

E

epialel 303

epigenetik programlama
169, 244

epigenom 213, 270, 315, 322

epimutasyon 214, 314

F

fenotip 83, 184, 233, 234,
301, 305, 313, 318, 322

fetüs 21, 140, 236

fibroblast 157

Freud, Sigmund 248

G

Gärtner, Klaus 218, 226, 359

gen dizilimi 81, 267, 315

genetik parmak izi 38, 92

gen ifadesi 75, 225, 292, 377

genotip 301, 302, 378

Gilbert, Scott 55, 152, 233,
281, 301, 302, 360

Guigo, Roderic 74

H

hemofili 107, 382

Herpes 289, 290

heterokromatin 161, 163,
337, 344

histon kodu 174

hominidler 257

Hsp90 316, 317, 318, 319,
320, 321, 370, 371, 372, 380
hücre biyolojisi 120, 295

I

İnsan Genomu Projesi 44, 45,
48, 50, 51, 52, 53, 56, 57,
59, 61, 64, 70, 74, 79, 139,
229, 264, 265, 266, 331

intihar 48, 237, 245, 246, 247,
267, 346

J

Jablonka, Eva 303, 304, 305,
307, 362, 363

K

Kaati, Gunnar 10, 11, 14, 16,
17, 18, 20, 22, 204, 355, 363

kanser 169, 195, 198, 207,
208, 220, 260, 262, 263,
264, 265, 266, 267, 268,
269, 271, 273, 274, 275,
289

kanser hücreleri 263, 268,
269, 273, 189

kök hücre 47

L

Linné, Carl von 24, 25, 26,
27, 28, 29, 30, 31, 35, 38, 39,
40, 41, 46, 57, 78, 83, 84, 87,
88, 94, 145, 178, 185, 214,
304, 330

Lisenko, Trofim Denisoviç
306, 344
lizin 63, 145, 147, 149, 151, 344

M

makromolekül 144
Matzke, Marjori 308, 366
Mayr, Ernst 295, 302, 306
Mazur, Suzan 297, 298, 349
memeliler 89
Mendel, Gregor 33, 34, 35,
38, 62, 308
metiltransferaz 99, 100, 101,
112, 234
microRNA 289
moleküler biyoloji 58, 63,
75, 199, 220

N

nükleaz 125, 127

O

Ohno, Sussumu 78, 79, 109,
111
Olek, Alexander 262
otozom 109, 110
östrojen reseptörü 244

P

Pembrey, Marcus 16, 17, 18,
22, 43, 204, 205, 363, 369
Petronis, Arturas 216, 217,
369, 374

plastisite
Post, Senja 48, 79, 369
protein kodlayan genler 80
protein yoğunluğu 162

R

Rabl, Carl 120, 121, 155, 156,
167, 370
Rastan, Sohaila 114
Ratjen, Dora 111
reseptör gen 241, 242, 247
retrotranspozon 187, 188,
191, 194, 198
retrovirüsler 63, 188, 286
Rutherford, Suzanne 316,
317, 318, 320, 370

S

Sapienza, Carmen 57
Sapp, Jan 56, 371
Schmalhausen 314, 315, 316,
320
sentromer 138, 140, 141, 142
Szyf, Moshe 236, 237, 246,
372, 374

Ş

şaperon 316, 317, 319, 380
şizofreni 215, 246

T

Tatum, Edward 62
totipotens 97

Turecki, Gustavo 246
tümör 169, 265, 266, 267,
269, 271, 274
tümör baskılayıcı genler 267

U

Umeå 10, 41
Uppsala 24, 25, 330

V

Venter, Craig 45, 49, 50, 52,
57
vernalizasyon 230
Virchow, Rudolf 119
vücut kitle indeksi 19, 329

W

Wallace, Alfred Russel 32
Wegener, Bernd 56
Whitelaw, Emma 180, 181,
183, 184, 185, 187, 193, 194,
197, 198, 202, 210, 219, 220,
275, 301, 307, 367, 370, 374

X

x inaktivasyonu 104, 111,
112, 115, 116, 117, 294

Z

zigomorf 84
zigot 86, 214, 377

Görsellere Dair

- Sayfa 27, Carolus Linnaeus, Hendrik Hollander'in 1853 tarihli portresinden detay (© Wikimedia commons)
- Sayfa 30, Goethe'nin peloria çizimi (Gustafsson 1979)
- Sayfa 108, Doz telafisi (Migeon 2007)
- Sayfa 117, Copycat (© picture-alliance/ dpa – Fotoreport)
- Sayfa 128, Nükleozom (© Luger Lab / Karolin Luger)
- Sayfa 156, Kromozon bölgeleri (© Bolzer ve diğ., 2005)
- Sayfa 168, İç içe geçmiş bölgeler (© Branco ve Pombo 2006)
- Sayfa 176, Epigenetik düzeyler (Macmillan Publishers Ltd'nin izniyle, Nature Reviews Molecular Cell Biology 10 [Probst ve diğ.], © 2009)
- Sayfa 235, *Daphnia lumholtzi* (© Department of Ecology and Evolutionary Biology / Anurag Agrawal)