

# Kalıtımın Yeni Boyutu: Epigenetik

Geçtiğimiz on beş yıl içerisinde genetik biliminde yapılan keşifler kalıtımın genler ötesinde yepyeni bir boyutu daha olduğunu, DNA'nın yapısında değil ama genlerin çalışmasında yaşam süresince önemli düzeyde değişiklikler meydana geldiğini gösterdi. Kalıtımın epigenetik adı verilen bu yeni boyutunda, değişikliklerin yeni nesillere de aktarılabilmesi ve ayrıca yediklerimizin bile epigenetik değişiklikler yaratabileceği kanıtlandı. Dahası kendi yaşam tecrübelerimizin çocuklarımızı ve hatta torunlarımızı etkileyebileceği ortaya çıktı. Epigenetik değişikliklerin kanser dâhil pek çok hastalığa neden olduğu anlaşıldı. Normal yaşamın bir parçası olan epigenetik değişikliklerin öğrenilmesi, hastalıkların tedavisi için ümit kaynağı olarak görülürken, epigenetik programın yeniden yazılabilmesi ihtimali, yaşlanmanın yavaşlatılmasından kişiye özel kök hücrelerinin elde edilmesine kadar imkânsız gibi görünen hedefleri de hayal olmaktan çıkardı.

Tek yumurta ikizlerinin DNA'larının dizilimi doğduklarında tıpatıp aynıdır. Fakat yaşam boyu dış dünyalarındaki farklılıklar, ikizlerin genlerinin tıpatıp aynı kalmasına rağmen genlerinin çalışmasında önemli değişiklikleri ortaya çıkarır. Epigenetik değişiklikler adını verdiğimiz bu farklılıklar bazı hastalıkların neden ikizlerden sadece birinde ortaya çıktığını da açıklıyor.

## Anahtar Kavramlar

Genetik biliminde son yıllarda yapılan keşifler sonucu yepyeni bir alan doğdu; epigenetik. DNA'nın yapısında değil ama genlerin çalışmasında yaşam boyu meydana gelen değişiklikler olarak tanımlayabileceğimiz "epigenetik", kalıtıma yepyeni bir gözle bakmamıza neden oldu.

Kanser de dâhil pek çok hastalığa epigenetik değişikliklerin neden olduğunu keşfetmeye başladık.

Bilim insanları gen haritasını çıkardıkları gibi şimdi de "epigenom haritası" nı çıkarmaya çalışıyorlar. Bu harita tamamlandığında pek çok hastalığın nedeni keşfedileceği gibi belki biyolojik olaylara yön vermek de söz konusu olacak. Bu olasılıklar arasında yaşlanmanın yavaşlatılması dahi söz konusu.

İkizler soğuk bir kışın günü, gece yarısına doğru dünyaya geldiler. İlk Aylin doğdu, altta kalmış olduğu için kardeşi Elif'ten daha zayıftı. Tek yumurta ikizi miydiler yoksa çift yumurta mı bu benim için büyük bir merak konusuydu. Tek yumurta ikizleri olmalarını dilemiştim, çünkü gün boyu genlerle haşır neşir olan bir bilim insanı için ikizler canlı bir laboratuvar niteliğindeydiler. Tıpatıp aynı DNA ile dünyaya gelen ikizler arasındaki benzerlik ve farklılıklar, kalıtım hakkında hem fiziksel özellikler hem de kişilik, hafıza ve öğrenme gibi fiziksel olmayan özellikler hakkında çok önemli ipuçları verecekti ve bunları bizzat izleyebilecektim. İkizlerin plasentaları analiz için hastanenin başka bir bölümüne gönderildi. Ertesi sabah kontrole gelen doktordan ikizlerin tek bir plasentayı paylaşmış olduklarını ve bu nedenle de tek yumurta ikizleri olduklarını öğrendik.

Aylin ile Elif'in genleri tıpatıp aynı. Fiziki yönden büyük anne ve büyük babalarının dahi ayırt edemeyecekleri kadar birbirlerine benziyorlar. Aslında ayırt etmekte zorluk çekenler sadece tanıdıklar ve akrabalar da değiller. İkizler de iki yaşlarına kadar aynanın karşısına geçtiklerinde kendilerine değil, ikiz kardeşlerine baktıklarını zannedip onun ismini söylüyorlardı.



Bahri Karacay

İkizler doğumdan itibaren birbirlerinden hiç ayrılmadılar. Özellikle yaşamlarının ilk dört yılında da aynı şeyleri yiyip aynı şeyleri içtiler ve çoğu zaman baştan ayağa aynı kıyafetleri giydiler. Ev dışına çıktıkları zaman bile hep bir arada kaldılar, kısacası hep aynı çevre koşullarının etkisi altındaydılar. Eğer çevre koşullarından kaynaklanan bir farklılık varsa, ikizlerin her ikisine de aynı yönde etki etmiş olmalıydı. Özelliklerimizin genlerimiz tarafından belirlendiğini fakat bazı özelliklerimizin ortaya çıkmasında çevre koşullarının önemli olduğunu dikkate aldığımızda, hem aynı DNA'ya sahip olma-

ları hem de aynı çevre koşullarının etkisinde kalmış olmaları nedeniyle Aylin ile Elif'in her yönden tıpatıp aynı olmaları beklenirdi. En azından 1990'ların sonlarına doğru kalıtım hakkında bildiklerimiz bunu öngörüyordu. Ancak gerçek hiç de böyle değildi. İkizler arasında önemli farklılıklar olduğunu ilk defa soğuk algınlığına yakalandıklarında gördük. Aynı virüsü kapmış olmalarına rağmen, hastalığın seyri ve süresi farklılık göstermişti. Aylin hastalığı daha hafif atlattı, Elif'inki ise hem daha uzun sürmüştü hem de daha ağır geçmişti. Kış aylarında Elif'in cildinde zaman zaman egzama çıkmasına rağmen Aylinde egzamadan eser yoktu.

İkizler karakter olarak da birbirlerinden çok farklılar. Elif'in daha dışa dönük bir yapısı var, Aylin ona göre biraz içe kapanık. Elif çocuk bahçesine varduktan birkaç dakika sonra, orada yeni tanıştığı çocuklarla oynamayı, Aylin ise bir süre yalnız kalmayı ve daha sonra diğerlerine katılmayı yeğliyor. Aylin arada bir hepimizi esprileriyle güldürürken, Elif'ten habersiz ortalıkta kuş dahi uçmuyor. Her ikisinin de hafızaları beni kışkırtacak düzeyde. A alışveriş merkezine farklı bir yoldan gitmeye kalktığımda yanlış yöne gittiğimi söylemek ikisi de geç kalmıyor.

Hem DNA'ları birbirlerinin kopyası ve hem de çevreleri yüzde yüze yakın oranda aynı olduğuna göre ikizlerin aralarındaki farklılık nereden kaynaklanıyor? Bu soru, uzun süre kafamı meşgul etmişti. Ne olduğunu bilmiyordum ama kalıtımda DNA'nın ötesinde ek birtakım mekanizmaların rol oynadığına emindim.

İnsan gen haritası projesinin tamamlanmasıyla genetik materyalimizin özelliklerimizi belirleyen yaklaşık 25.000 genden oluştuğunu öğrendik. Vücudumuzu oluşturan yaklaşık on trilyon hücrenin her birinde aynı genler bulunduğu halde beyin gibi, karaciğer gibi veya kalp gibi birbirinden farklı işlevleri olan organ ve dokulara sahibiz. Bu dokuların her biri kendilerine özgü, hem şekil hem de işlev bakımından farklı hücre tipine sahipler. Beyni oluşturan sinir hücrelerinin bir gövdesi ve diğer sinir hücreleriyle bağlantısını sağlayan ince uzun akson ve dendrit adını verdiğimiz uzantıları varken kanımızı oluşturan hücrelerden kırmızı kan hücreleri bir diski andırıyor. Pankreas dokusundaki hücreler kan şekere-

rinin seviyesini kontrol eden hormonlar salgılamak üzere bir pompa gibi çalışıyor. Her bir hücrede aynı DNA varsa nasıl oluyor da hücreler hem şekil hem de işlev bakımından bu kadar farklı olabiliyorlar? Bu sorunun cevabı her bir doku veya hücre tipinde hangi genlerin çalışıp hangilerinin suskun kaldığında yatıyor.

Bunu bir senfoni orkestrasının konserine benzetmemiz mümkün. Seslendirilen eserin notası bütün müzisyenlerin önünde olmasına rağmen her müzisyen eserin sadece belli bölümlerinde çalar ve diğer kısımlarında sessiz kalır. Sonuçta örneğin Ludwig van Beethoven'ın yazdığı Türk Marşı (Marcia Alla Turca) gibi kulağa son derece hoş gelen bir müzik ortaya çıkar. Orkestranın müzisyenlerinin her birini bir gen olarak düşünürsek genlerin bazı dokularda suskun kalmaları ve bazı dokularda sıraları geldiğinde çalışmalarını sonuçta farklı hücre tiplerini ve o hücre tipine özel işlevleri ortaya çıkarır. Hangi genlerin çalışıp hangilerinin suskun kalacağı hücre ve doku tipine bağlı olmanın yanında organizmanın yaşamının hangi evresinde olduğuna da bağlıdır. Örneğin embriyonun gelişimi sırasında başın vücudun bir ucunda, ayakların diğer ucunda ve gövdenin baş ile bacaklar arasında olmasını sağlayan genler çalışırken, yaşamın ilk yıllarında çalışmayan çok sayıda gen sonraki dönemlerde, örneğin ergenlik çağına ulaşıldığında çalışmaya başlar. Onların etkinlikleri sonucu vücudumuzda belli değişimler ortaya çıkar; üremeye ilgili faaliyetlerin başlaması ve çocuk sahibi olunabilmesi gibi. Genlerin ne zaman, nerede ve ne kadar çalışacağını belirleyen bu mekanizmaya, bir diğer deyişle DNA'nın yapısında veya diziliminde herhangi bir değişiklik olmaksızın DNA'da kodlu olan genetik bilginin açığa çıkmasında meydana gelen değişikliklere "genler üstü genetik" anlamına gelen "epigenetik" adını veriyoruz.

Amerikan Bilimler Akademisi'nin resmi dergisi *Proceedings of National Academy of Sciences*'in 2005 yılı Temmuz ayı sayısında yayımlanan bir makale, uzun süre kafamı kurcalayan ikizler sorusuna açıklık getirdi. Amerikalı, İngiliz, İsveç ve İspanyol bilim insanlarından oluşan uluslara-



Kromozom

Histonlar

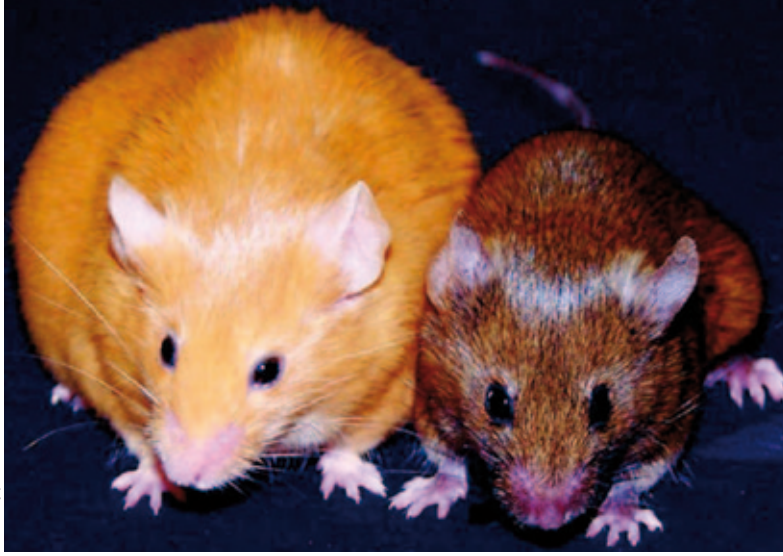
Histonlar

DNA



Bahri Karacay, Iowa Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü, Çocuk Nörolojisi Kürsüsü öğretim üyesidir. Ayrıca aynı üniversitenin Gen Tedavi Merkezi ve Holden Kanser Merkezi üyesidir. Nörolojik doğum kusurları üzerinde genler düzeyinde araştırmalar yürütüyor. Beş yaşın altındaki çocuklarda görülen sinir sistemi tümörü nöroblastoma ve yine sinir sistemini etkileyen Alexander hastalığına gen tedavisi geliştiriyor. Ayrıca alkolün ve LCM virüsünün fetüs beyni üzerindeki etkilerini araştırıyor.

DNA önce histon adını verdiğimiz proteinlerin etrafına sarılır. Daha sonra bu protein-DNA kompleksleri yan yana gelerek dönen merdiveni andıran bir yapı oluştururlar. Bu yapı da tekrar kendi arasında kompakt hale gelerek kromozomları oluşturur.



Bahri Karacı

Epigenetik değişiklik sonucu agoti geni çalışmaya devam edince sarı fare, ikiz kardeşinden çok daha fazla kilo aldı ve vücudunda önemli miktarda yağ biriktirdi. Kansere ve şeker hastalığına yakalanma şansı da kahverengi ikiz kardeşinden daha fazlaydı.

DNA'nın yapısında veya diziliminde herhangi bir değişiklik olmaksızın DNA'da kodlu olan genetik bilginin açığa çıkmasında meydana gelen değişikliklere "genler üstü genetik" anlamına gelen "epigenetik" adını veriyoruz.

rası bir grup araştırmacı, yaşları 3 ile 74 arasında değişen 15'i kız ve 25'i erkek, 40 çift ikiz üzerinde geniş kapsamlı bir araştırma yapmışlardı. İkizlerin aynı DNA'yı taşıdıkları bilindiği için bu araştırmacılar onların DNA'larının dizilimlerini değil, genlerinin çalışma düzeylerini karşılaştırmışlardı. Sonuçlar çarpıcıydı. Yaşamın ilk yıllarında ikizlerin genlerinin çalışması birbirine çok yakındı. Ancak yaş ilerledikçe farklılıklar ortaya çıkmıştı. Yani ikizlerin DNA'larının dizilimi tıpatıp aynı kalmıştı ama zaman içerisinde genlerinin çalışması değişmişti. Araştırmayı gerçekleştiren bilim insanlarının yorumu şöyleydi: "İkizlerin buldukları çevre, yaşamlarının ilk yıllarında hemen hemen aynıdır ve bu çevre koşulları genlerin çalışmasını benzer şekilde etkiler. Ama yaş ilerledikçe ikizler birbirlerinden ayrılmakta ve sonuçta ortamları da değişmektedir. Farklı özelliklere sahip çevrelerde yaşamaları, onların farklı çevre koşullarına maruz kalmalarıyla sonuçlanır. Beslenme alışkanlıkları, sigara içip içmedikleri veya fiziksel etkinlik düzeyleri gibi faktörler bu farklılıklardan önemli olan birkaçıdır. İşte yaşam boyu dış dünyadaki bu farklılıklar, ikizlerin genlerinin çalışmasına da yansımaktadır." Ben bu yoruma ana rahmindeki çevreyi de katıyorum. Aylin az farkla da olsa daha zayıf doğmuştu. Büyük ihtimalle bunun nedeni, Aylin'in altta kalması sonucu üzerindeki ağırlık nedeniyle Elif'e göre daha az besin almış olmasıydı. Dolayısıyla aynı kabul ettiğimiz ana rahminde dahi farklılıklar söz konusu. Birazdan anlatacağım gibi, beslenmenin genlerin çalışmasındaki etkisi dikkate alınınca, aynı DNA'ya sahip ikizler arasındaki farklılıkların ilk çevre olan ana rahminden itibaren başladığı kesin.

Duke Üniversitesi profesörlerinden Randy Jirtle ve laboratuvarında doktora sonrası eğitimi gören Dana Dolinoy, deneylerden birinde genetik olarak birbirinin tamamen aynı olan ikiz farelerin zaman içerisinde hem dış görünüş hem de hastalıklara yakalanma bakımından birbirlerinden son derece farklılaştıklarını gözlemlediler. Farelerden birinin rengi sarıya dönmüştü; diğeri ise normal renk olan siyahla karışık kahverengiydi. Sarı fare, ikiz kardeşinden çok daha fazla kilo aldı ve vücudunda önemli miktarda yağ biriktirdi. Kansere ve şeker hastalığına yakalanma şansı da kahverengi ikiz kardeşinden daha fazlaydı. Kahverengi olan normal ağırlıkta ve son derece sağlıklıydı. Bu ikiz kardeşlerin DNA'ları tıpatıp aynı olduğundan kıl renklerinin de tamamen aynı olması beklenirdi. Yoğun çalışmalar sonucu bu değişikliklerin nedeni bulundu. Kıl renklerindeki farklılık, kıl renginden sorumlu genin çalışmasıyla ilgiliydi. Sarı farede kıllara renk veren "agoti" adındaki gen çalışmakta iken, kahverengi olan ikiz kardeşinde aynı gen susmuş durumdaydı.

Jirtle ve Dolinoy deneyler sırasında ilginç bir gözlemlerde daha bulundular. Farelerden bazılarının kıl rengi ne tamamen sarı ne de tamamen kahverengiydi, bu iki rengin değişik oranlarda karışımından oluşuyordu. Genellikle baskın renk sarıydı ve üzerinde değişik oranlarda kahverengi kısımlar vardı. Detaylı çalışmalar, bu şekilde bir renk karışımının kıl hücrelerinin bazılarında agoti geninin hâlâ çalışıyor olması, diğerlerinde ise susmuş olması sonucu ortaya çıktığını gösterdi. Böylece bu farelere dışarıdan bakarak, renk farklılığından agoti renk geninin derilerinin hangi kısımlarında çalışıp hangi kısımlarında çalışmadığını tahmin etmek mümkün oldu.

Dolinoy ve arkadaşları projenin devamında, annenin beslenmesinin yavruların genlerinin çalışması üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını, oluyorsa ne yönde olduğunu belirlemek üzere çalıştılar. Bunun için araştırmalarında sarı renkli fareleri kullandılar. Böylece önemli çevre faktörlerinden biri olan beslenmenin genler üzerindeki etkilerini, doğacak fare yavrularına bakar bakmaz belirleyebileceklerdi. Üzerinde durdukları kimyasal madde, kısaca BPA olarak bilinen ve plastik oyuncaklarda, plastik şişelerde, plastik gıda ambalajlarında, plastik biberonlarda bulunan bisfenol A idi. (Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi - Centers for Disease Control and Prevention) tarafından 400 kişilik bir grup üzerinde yapılan testlerde, 380'inin vücudunda BPA varlığı tespit edildi.) Hamilelik sırasında farelerin yiyeceklerine BPA eklendiğinde sarı renkli obez yavruların sayısı anormal derecede arttı. Annenin aldığı besinin

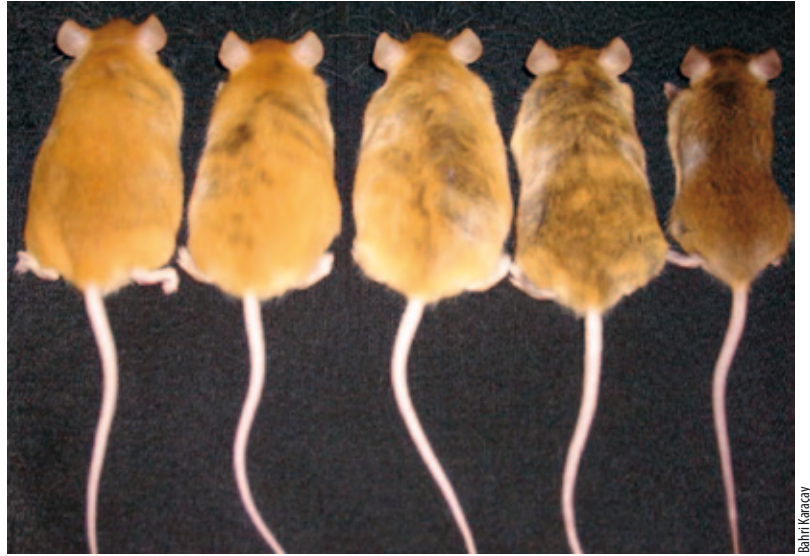
bir parçası olan BPA, doğacak yavruların kıl rengini belirleyen genin çalışmasını etkilemişti.

Dolinoy bu ilk sonuçlardan sonra ek gıda maddelerinin genlerin çalışması üzerindeki etkilerini belirlemek için hamilelik sırasında anne farelerin yiyeceklerine BPA'ya ek olarak folik asit olarak da bilinen B9 vitamini ekledi. Bir diğer deneme grubuna da BPA'ya ek olarak soya fasulyesinden elde edilen "genistin" adı verilen maddeyi ekledi. Yiyeceğe eklenen genistin miktarı, Uzakdoğuluların günlük beslenmelerinde yedikleri soya fasulyesi veya soya fasulyesinden elde edilen ürün miktarına denk düzeyde tutuldu. Hamile farelere bu maddeler verilince doğan farelerde sarı renkli ve obez olanların sayısında çok büyük bir düşüş ve kahverengi olanların sayısında büyük bir artış gözlemlendi. Annenin yedikleri, yavrularının genlerinin çalışmasını etkilemişti.

Bu değişikliklerin ardındaki mekanizmaya gelince; DNA'nın diziliminde herhangi bir değişiklik olmaksızın DNA'nın çalışmasında ortaya çıkan bu değişiklik, yani epigenetik değişiklik, "metil" adı verilen ve bir karbon ile üç hidrojen atomundan oluşan küçük bir molekülün DNA'ya eklenmesiyle ortaya çıkmıştı. Metilasyon adını verdiğimiz bu işlem esnasında metil grupları DNA'nın dört bazından biri olan sitozin bazına eklenir. Metil grubunun eklenmediği sitozin (C) bazından sonra gelen baz ise genellikle guanindir (G). CG ikilisi pek çok genin, promoter adı verilen kontrol bölgesinde bulunur. Promoter bölgesinde metilasyon olması ise, o genin etkinliğinin durdurulması sonucunu doğurur. Dolinoy'un anne farelerin yiyeceklerine eklediği folik asit vücutta "metil grubu" sağlayıcı olarak görev yapmıştı.

Dolinoy'un çalışmasında, sarı renkli farenin kıl yapan hücrelerinde agoti genine metil grupları eklenmemiş ve bu nedenle gen normalde çalışmaması gerekirken çalışmaya devam etmişti. Agoti geni kahverengi farede metilasyona uğramıştı ve bu nedenle de genin çalışması durmuştu. Fotoğrafta görülen ve sarıyla karışık kahverengi farelerde ise ilginç bir durum söz konusudur. Bu farelerin hücrelerinin bir kısmında agoti geni çalışırken (sarı kıllar) yanı başındaki bir grup hücrede gen metilasyona uğradığı için çalışmıyor. Bu fotoğrafa bakarak hangi farede ne oranda metilasyon olduğunu rahatlıkla söyleyebileceğinizi tahmin ediyorum.

Epigenetik kontrolü sağlayan bir diğer mekanizma da DNA'nın hücrenin çekirdeğinde çok sıkı bir şekilde paketlenmiş olmasıdır. Her bir hücredeki DNA'yı açıp bir ip gibi uzatırsak uzunluğu yaklaşık iki metreyi bulur. DNA önce histon adını verdiğimiz proteinlerin etrafına sarılır. Daha sonra bu protein-



Bahri Karacı

DNA kompleksleri yan yana gelerek dönen bir merdiveni andıran bir yapı oluştururlar. Bu yapı da tekrar kendi etrafında burgulu bir şekilde sarılarak kromozomları oluşturur. Böylece iki metre uzunluğunda ve gözle görülemeyecek kadar ince bir ip gibi olan DNA, olağanüstü bir şekilde yine gözle göremediğimiz hücrenin mikroskobik çekirdeğine kromatin adı verilen işte bu yapı sayesinde sığar. Genlerin çalışması için transkripsiyon faktörleri adını verdiğimiz proteinlerin genlerin kontrol bölgelerine bağlanması gerekir. Bunun gerçekleşebilmesi için çalışacak genlerin bağlı olduğu kromatin yapı açılarak bu faktörlerin kontrol bölgelerine ulaşabilmesini sağlar. Çalışmaması gereken genler kromatin yapıya gömüldükleri için transkripsiyon faktörleri onlara ulaşamaz. Faktörler ulaşamayınca da gen çalışmaz.

Jirtle ve Dolinoy'un elde ettiği sonuçlar genetik biliminde yepyeni bir çığır açtı. Çünkü bu sonuçlar ilk defa, yediğimiz yiyeceklerin genlerimizin çalışması üzerinde etkisi olduğunu, sadece bizim yediğimizle de kalmayıp anne babamızın ve hatta büyük anne ve büyük babamızın yediklerinin bizim genlerimizin çalışmasında etkisi olabileceğini gösteriyordu. Bu keşfin bir diğer anlamı da bilinçli olarak yönlendirilecek beslenme programlarıyla veya gıda katkılarıyla geliştirilecek beslenme ekleri genlerimizin çalışmasını tedavi amaçlı olarak değiştirebileceğimizdir. Jirtle ve Dolinoy'un çalışmaları sonucu, yediğimiz yiyecekler de dâhil, yaşam süresince maruz kaldığımız bütün çevre koşullarının genlerimizin çalışması üzerinde önemli etkileri olduğu gerçeği gün ışığına çıkmış oldu. Nitekim son yıllarda yapılan çalışmalar epigenetik kontrolde ortaya çıkan anormalliklerin kanser de dâhil çok sayıda hastalığa neden olduğunu gösterdi.

Kıl rengine bakarak agoti geninin epigenetik kontrol sonucu hangi farede daha fazla çalıştığını hangisinde susturulduğunu söylemek mümkün. Sarı renkli farede agoti geni çalışırken, kahverengi farede epigenetik kontrol (metilasyon) sonucu susturulmuştur.

Günlük yaşamımızda veya bazen işimiz gereği farklı kimyasal maddeleri kullanırız. Asbest örneğinde olduğu gibi maalesef bu kimyasal maddelerin bazıları insan sağlığı için son derece zararlıdır. Bu tür zararlı kimyasal maddelerin sağlığa neden ve nasıl zarar verdiklerini artık bir bir öğrenmeye başladık. Bunlardan biri de onların epigenetik kontrol üzerindeki olumsuz etkileridir.

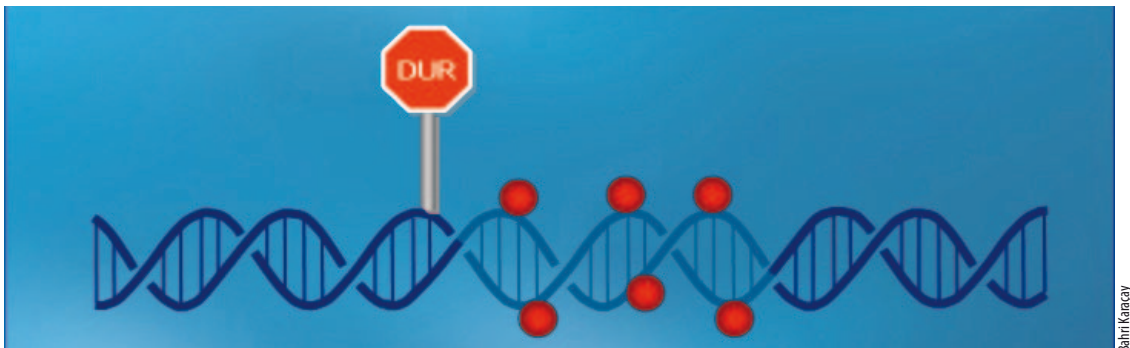
Üzüm yetiştiriciliğinde mantarlarla mücadele amacıyla kullanılan Vinclozolin adlı ilaç hakkında elde edilen bulgular son derece endişe verici. 2005 yılında yayımlanan bir çalışmada hamile kobaylara, yavruların anne karnında cinsiyetlerinin olduğu dönemde, kısa bir süre Vinclozolin verildi. Yavrular doğar doğmaz kontrollü laboratuvar koşullarında, ilaca maruz kalmadan, temiz bir ortamda yetiştirildiler. Ergenlik çağına ulaştıklarında kendi aralarında çiftleştirildiler (kardeşler arasında çiftleştirme laboratuvar hayvanlarında çok sık uygulanır). Bu ilk neslin yavruları da ergenlik çağına ulaştıklarında kendi aralarında çiftleştirilerek onların yavruları, yani üçüncü nesil elde edildi. Aynı işlem tekrar edilerek dördüncü nesil elde edildi. Eğer insanlarla karşılaştırsak, bu, dede ve nine ile birlikte, anne baba, çocuklar ve bu çocukların çocuklarını içine alan dört nesil demektir. Her bir nesil dikkatli bir şekilde takip edildi. Özellikle sağlık durumları değerlendirilip kaydedildi. Ortaya çıkan sonuçlar çok ediciydi. Dört neslin erkeklerinin % 90'ında üreme sorunları gözlemlendi. İlginç bir şekilde sorun sadece erkeklerde görüldü, bilinmeyen bir mekanizma dişi kobayların yumurtalıklarını ilaca karşı korumuştur. İlk dört aylık dönemde incelendiklerinde, erkeklerde testislerin gelişiminde ve sperm oluşturan hücrelerde anormallikler bulundu. Bu kobaylar yaşlandıkça üreme organlarına ek olarak farklı organlarında da rahatsızlıklar ortaya çıktı. Bir yaşına ulaştıklarında kobayların % 20'sinde tümör gözlenirken, % 50'sinde prostat, % 40'ında böbrek rahatsızlığı, % 30'unun bağışıklık sisteminde anormallikler ve % 30'unda ciddi düzeyde kısırlık oluştu. Bu hastalıklar dört neslin erkeklerin-

de de ortaya çıkmıştı. Dişilerde de benzer rahatsızlıklar görüldü, ama bu sadece ilk nesilde kaldı ve ondan sonraki nesiller sağlıklı oldular.

Metoksiklor adlı verilen ve tarımda kullanılan böcek ilacının da aynı rahatsızlıklara neden olduğu belirlendi. Bu zehirli maddelerin neden olduğu ve nesilden nesile aktarılan problemler, DNA'nın yapısında rastgele meydana gelecek mutasyonlara atfedilemez çünkü DNA'nın yapısında tamamen şans eseri olarak kendiliğinden meydana gelebilecek mutasyonların oranı sadece % 0,01'dir. Bu deneyde ise bu oran % 30-90 arasındaydı. Bu da akla epigenetik anormallikleri getiriyor. Nitekim yukarıda bahsettiğimiz çalışmada Vinclozolin ile muamele edilen erkek kobayların sperm DNA'sı ile dördüncü nesil kobayların sperm DNA'sı karşılaştırıldığında 25 farklı gende DNA metilasyonu açısından farklılık olduğu ortaya çıktı. Bu çalışmanın kanıtladığı, cinsiyetin belirlendiği bir dönemde hormonal sistemi etkileyen bir ilacın, epigenetiği etkileyerek nesiller boyu devam eden rahatsızlıkların ortaya çıkmasına neden olduğuydu. Bunun bir anlamı da, atalarımızın maruz kaldığı zehirli maddelerin bizim sağlığımızı da etkiliyor olmasıdır.

Epigenetik hakkında elde edilen veriler, epigenetik yapının yaşam boyu değiştiğini göstermesi yanında bu değişikliklerin insan yaşamının iyileştirilmesi yönünde kullanılabileceği müjdesini de veriyordu. Eğer yaşam süresince epigenomda meydana gelen "normal" değişiklikleri belirleyebilirsek, bu değişiklikleri yönlendirerek, örneğin durdurarak, hızlandırarak veya tersine çevirerek, çok daha uzun ve sağlıklı bir yaşam sürmemiz söz konusu olacaktır. Örneğin, eğer yaşlanmaya neden olan epigenetik değişiklikleri belirler ve önleyebilirsek en azından yaşlanmanın hızını azaltabilir veya gençliğin süresini uzatabiliriz. Bunu gerçekleştirebilmek hücrelerimizi yeniden programlayabilmek demektir. Eğer bunu başarabilirsek kendi vücut hücrelerimizden herhangi birini alarak onu yeniden programlayıp kök hücre haline getirebilir, daha sonra da hastalık veya yaş-

Genelerin epigenetik kontrol mekanizmalarından biri onlara metil gruplarının eklenmesidir (metilasyon). Son yıllarda bazı kanser türlerinde, kanser önleyici genlerin epigenetik olarak susturulduğu bulundu.



lilik nedeniyle zarar görmüş veya yaşlanmış dokularımızın hücrelerine dönüştürüp onları söz konusu dokuların tamirinde kullanabiliriz. Böyle bir noktaya ulaşmanın uzun yıllar alacağı düşünülmüştü. Fakat Japon araştırmacı Shinya Yamanaka'nın 2007 yılında gerçekleştirdiği olağanüstü bir çalışma, hücrenin programının değiştirilebileceğini kanıtladı. Yamanaka yetişkin deri hücresine sadece dört gen aktararak bu hücreyi kök hücreye dönüştürmeyi başardı. Aktardığı genler ana transkripsiyon faktörleri adını verdiğimiz, çok sayıda genin çalışmasını kontrol eden genlerdi. Bu çalışmanın önemli olan yanı, yetişkin birinin vücudundan alınan bir hücrenin yeniden programlanabileceğini göstermesidir. Böylece o kişiye ait kök hücreler elde edilebilecek ve daha sonra gerekirse bu hücreler laboratuvar koşullarında belli bir organa dönüştürülerek aynı kişiye aktarılabilir. Bu organlar "kendinin" olduğu için de uyumsuzluk problemi yaşanmayacaktır (organ nakli yapılan hastalar vücutlarının aktarılan yabancı organı reddetmemesi için devamlı olarak ilaç almak zorundadırlar).

Epigenetiğin öneminin anlaşılması üzerine hem Avrupa hem de ABD'de yaşam boyu meydana gelen epigenetik değişiklikleri belirlemek üzere "epigenom haritası" projesi başlatıldı. Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü bu proje için şimdilik 190 milyon dolarlık bir destek ayırmış durumda. Üç milyar dolar harcanarak tamamlanan insan gen haritası yanında epigenom haritasına çok az bir bütçe ayrılmış olması ve çalışmanın büyük merkezlerde değil de üniversitelerdeki küçük ferdi laboratuvarlarda yapılıyor olması bu konuda çalışan bilim insanlarınca tenkit ediliyor. Ancak gen haritasının tamamlanmasını sağlayan teknolojik gelişmelerin henüz epigenom çalışmaları için gerçekleşmemiş olması bu konuda önemli bir engel. Ayrıca bir insanın sadece tek bir gen haritası varken, hem değişik dokularına hem de yaşamının farklı dönemlerine ait birkaç epigenomunun olması da işi zorlaştırıyor.

Yumurta ve spermle taşınan DNA aracılığıyla ane ve babamızdan bize aktarılan ve bizi biz yapan özelliklerimizi değiştirmemiz imkânsız. Ancak yukarıda birkaç örneğini verdiğimiz son yıllarda yapılan epigenetik çalışmalardan, DNA'mızda kodlu olan bilginin ortaya çıkması konusunda yapabilecek çok şeyimiz olduğunu öğrendik. Yani DNA'mızın yapısını değil ama çalışmasını etkileyebileceğimizi gördük. Vücudumuza ne kadar iyi bakar ve alışkanlıklarımızı ne kadar sağlıklı bir yaşam doğrultusunda yönlendirirsek, geri kalan ömrümüzü o kadar sağlıklı geçirmemiz mümkün olacaktır. Buna fiziksel sağlığımız

yanında düşünce ve duygu dünyamız da dâhildir. Yaşama bağlılığı ve olaylar karşısında pozitifliğiyle bilinen pek çok kanser hastasının bu berbat hastalığı yendiğini, depresyonda olan ve olaylara ve yaşama negatif yaklaşan hastaların ise çok kısa sürede yaşama veda ettiklerini duymuşsunuzdur. Bağışıklık sistemimiz duygu ve düşünce dünyamızdan önemli oranda etkilenir. Sürekli negatiflikler ve problemler sonucu kendini iyi hissetmeyen insanların soğuk algınlığından veya diğer bazı hastalıklardan bir türlü kurtulamamalarının arkasında yatan gerçek, bağışıklık sistemlerinin tüm gücü ve potansiyeliyle çalışmıyor olmasıdır.

Sosyal bir varlık olan insanın sadece fiziksel çevreden değil, duygu dünyasını etkileyen faktörlerden de etkilendiği bilinen bir gerçek. Bugün artık anne ile çocuk arasındaki ilişkinin çocuğun genlerinin çalışması üzerinde etkili olduğunu gösteren çok güçlü bilimsel delillere sahibiz. Örneğin, 2006 yılında kobaylar üzerinde yapılan bir çalışmada annesi tarafından iyi bakılan, okşanıp temizlenen ve yeterince emziren yavruların büyüdüklerinde daha sakin oldukları, çevrelerine çok daha kolay uyum sağladıkları ve kendilerinin de anneleri gibi yavrularına ilgi gösterdikleri gözlemlendi. Buna karşın annelerinden yeterince ilgi görmeyen kobayların stres hormonlarının düzeyinin normalden çok daha yüksek olduğu saptandı. Bu farklılık, stres hormonlarının üretiminde rol oynayan genlerin çalışmasında ortaya çıkan değişiklikten kaynaklanıyordu. Bir diğer deyişle annenin yavrusuna ilgi ve şefkat göstermemesi, yavrunun stres hormonları ile ilgili genlerinin çalışmasında değişiklik meydana getirmişti. Bu değişiklikler önce yavruların beyinde değişikliklere neden olmuş ve bu da sonuçta yavruların kişiliklerinde kalıcı değişiklikler ortaya çıkarmıştı.

Bu bilgiler sorumluluklarımızı da artırmaktadır. Beslenme alışkanlıklarımız ve yaşam tarzımız sadece bizi değil, çocuklarımızı, torunlarımızı ve hatta torunlarımızın torunlarını da etkileyecektir. Bu nedenle sadece kendimizi değil içinde yaşadığımız toplumun bütün fertlerini kapsayacak şekilde zehirli atıklar ve zararlı kimyasal maddelerle mücadele etmek kendi sağlığımızı koruyacağı gibi sağlıklı yeni nesiller yetiştirmemizi de garanti altına alacaktır.

#### Kaynaklar

Fraga, M. F. ve arkadaşları, "Epigenetic Differences Arise During the Lifetime of Monozygotic Twins", *Proceedings of National Academy of Sciences of USA*, 26 Temmuz 2005.  
Waterland, R. A., Jirtle, R. L., "Transposable Elements: Targets for Early Nutritional Effects on Epigenetic Gene Regulation", *Molecular and Cellular*

*Biology*, Ağustos 2003.  
Cooney, C. A., "Germ Cells Carry the Epigenetic Benefits of Grandmother's Diet", *Proceedings of National Academy of Sciences*, 14 Kasım 2006.  
Skinner, M. K., "Epigenetic Transgenerational Toxicology and Germ Cell Disease", *International Journal of Andrology*, Ağustos 2007.