



# GENETİĞİ DEĞİŞTİRİLMİŞ İNSAN

**Masallara özgü korkunç bir düşünce gibi gelse de üç ebeveynli çocuklar çoktan günlük yaşamdaki yerlerini aldı, bile. 1990'lı yılların sonunda ABD'deki bir araştırma grubu kısırlığı tedavi etmek için bir kadının yumurtalarının bir bölümünü bir başka kadınınkilere ekleyerek ilk genetiği değiştirilmiş insanı yarattı. Bu durumdan haberi olan ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) söz konusu yöntemi hiç vakit kaybetmeden yasakladıysa da başka ülkelerde benzer yöntemlerin kullanılması sürdü.**

Bugünlerde de bir İngiliz araştırma ekibi üç ebeveynli bir embriyon üretmeye çalışıyor. Amaçları, hücrelerimizin enerji kaynağı mitokondrilerdeki genetik bir hatanın yol açtığı ender görülen bazı ciddi hastalıkların kalıtım yoluyla çocuklara geçmesini önlemek. Mitokondri hastalıkları her 8000 kişiden birinde (belki biraz daha çok) görülür ve herhangi bir tedavisi yoktur.

Mitokondriler anneden geçer. Mitokondrileri sorunlu olan kadınların yumurtalarındaki mitokondrilerin sağlıklı bir donörden alınanlarla değiştirilmesi doğacak çocuğun dünyaya sağlıklı gelmesini garanti altına alacaktır. Ama bu yaklaşımı tartışmalı yapan bir nokta var: Mitokondrilerin kendi DNA'ları olur ve bu şekilde doğacak çocuklar "ikinci anneden" de bazı genler taşır.

Bu yaklaşımın savunucuları, mitokondrilerin 20.000 dolayındaki insan geninden yalnızca 37 tanesini içerdiğine dikkat çekiyor ve bunları değiştirmenin pil değiştirmekten çok da farkı olmadığını öne sürüyor. Yine de mitokondri genlerinin insan üzerindeki etkilerinin bilinenin çok ötesinde olduğu yavaş yavaş ortaya çıkıyor: Farklı gen varyasyonları, nasıl bir birey olacağımızı belirleyen enerjimizi, sağlığımızı, atletik yapımızı, doğurganlığımızı ve hatta zekamızı bile etkileyebiliyor.

İki anneli bebeklerle mitokondri hastalıklarının önüne geçme yaklaşımı bir dizi sorunu da beraberinde getiriyor. Bir yandan FDA üç ebeveynli embriyonların güvenli olmadığı sonucuna vardı. Vardı ama peki, o günden bugüne değişen ne oldu? Öte yandan eğer bu yaklaşım tümüyle güvenliyse, onlara

en uygun mitokondrileri vererek çocuklarımızın daha uzun, daha sağlıklı ve daha etkin yaşamları olmasını sağlamak en mantıklısı değil midir? Bu soruların yanıtları cinsiyetin, sağlığın, hastalıkların ve uzun ömürlülüğün -ve hatta türlerin kökeninin- en ilgi çekici kimi yönlerini daha iyi anlamamızı sağlayacak.

## Karışım

Erkeklerin mitokondrileri evrimsel olarak bir tür çıkmaz sokaktır. Her bir spermin kuyruğunda spermin hareketliliğini arttırmaya yarayan 100'e yakın mitokondri olur. Ne var ki dölleme yarışını kazanan spermin, 100.000'in üzerinde mitokondrisi olan yumurtaya girmesiyle hepsi bir çırpıda yok edilir. Bunun sonucunda, mitokondri DNA'ları

her zaman yumurtadan yumurtaya, yani anneden kıza geçer.

Cinsiyetler arasındaki en derin ayırım da burada yatar. Memelilere özgü ve genetik açıdan tam bir yeniyetme denebilecek Y kromozomunu unuttun gitsin: Sürüngeçenlerin, böceklerin ve bitkilerin cinsiyet ayırımı belirleyen birbirinden farklı sistemleri vardır. Hatta çok basit bazı algilerle mantarlarda bile iki ayrı cins söz konusudur ama onlarınkiyle bizim cinsiyetimiz arasındaki tek ortak nokta mitokondrinin “anne üzerinden” kuşaktan kuşağa geçmesidir.

Bu durumun nasıl ortaya çıktığı hâlâ büyük bir tartışma konusu. 1992’de ortaya atılan en güçlü hipoteze göre, eğer anne ve babanın mitokondrileri hayatta kalmak için yarışmak zorundaydı, ‘bencil’ mitokondriler tüm organizmanın zarar görmesi pahasına bile olsa evrimleşip bu savaşı kazanacaktır: Çoğalma konusunda en başarılı olan mitokondrilerin illa da hücrenin gereksinim duyduğu enerjiyi eksiksiz sağlıyor olması gerekmez. Nedeni ne olursa olsun, hücrelerimizdeki bütün mitokondriler normal koşullar altında özdeşdir.

1990’lı yıllarda ABD’de, New Jersey’deki St. Barnabas Araştırma Enstitüsü’nden Jacques Cohen’in öncülüğünü yaptığı üreme tekniğiyle, farklı bireylerin mitokondrilerini içeren hücreleri taşıyan çocuklar dünyaya getirildi –bu, doğal yollarla gerçekleşemeyecek bir durumdur. ‘Ooplazmik aktarım’ olarak bilinen bu teknik, bir donörün sağlıklı yumurtalarından alınan küçük özlelerin kısır kadınlara, onları “biraz daha canlandırmak” amacıyla aktarılması şeklinde özetlenebilir. Kısaca, umut edilen sonuca ulaşmak için bir parça iyi yumurta, kötü yumurtaya enjekte edi-

li. He ne kadar kesin sonuçlar veren kontrollü deneyler yapılmamışsa dışarıcı bir biçimde bunun belli bazı yararları olduğu görülmüştür.

## Öngörülemeyen Sonuçlar

Mitokondrileri aktardığından tam emin olamayan çalışma grubu ne gibi sonuçlarla karşılaşacağını da öngöremiyordu. Ama yumurta-hücre hacminin %5’inden daha azı enjekte edilmesine karşın, bu yöntemle doğan 30 bebekten ikisinden alınan kan hücrelerinde mitokondrilerin yaklaşık üçte birinin sağlıklı donör yumurtadan kaynaklandığı görüldü.

İki kadının mitokondrilerinin bir karışımını taşımalarının sonucu olarak bu çocukların hastalanacağını gösteren herhangi bir kanıt olmasa da tersininin olacağını da bir garantisi yoktur. Zaten birçok kişi etkileri tam olarak anlaşılincaya kadar FDA’nın ooplazmik aktarımı yasaklamasını bu açıdan haklı buluyor. Ne var ki Boulder’daki Colorado Üniversitesi’nde gelişim biyolojisi alanında çalışan ve aynı zamanda ilgili FDA komitesinde de yer alan Jonathan van Blerkom, İngiltere’de gerçekleştirilen çalışmaları başka bir gözle değerlendiriyor. Bu yaklaşımın büyük umut vaat ettiğini ve onu yasaklamanın suç sayılması gerektiğini düşünüyor.

Araştırma ekibinin başını İngiltere’deki New Castle Üniversitesi’nde çalışan ve bilinen en kötü bazı kalıtsal hastalıkların tedavisiyle uğraşan Patrick Chinnery ile Douglas Turnbull çekiyor. Bu hastalıklardan biri ender olarak yetişkinleri etkileyen ve genellikle

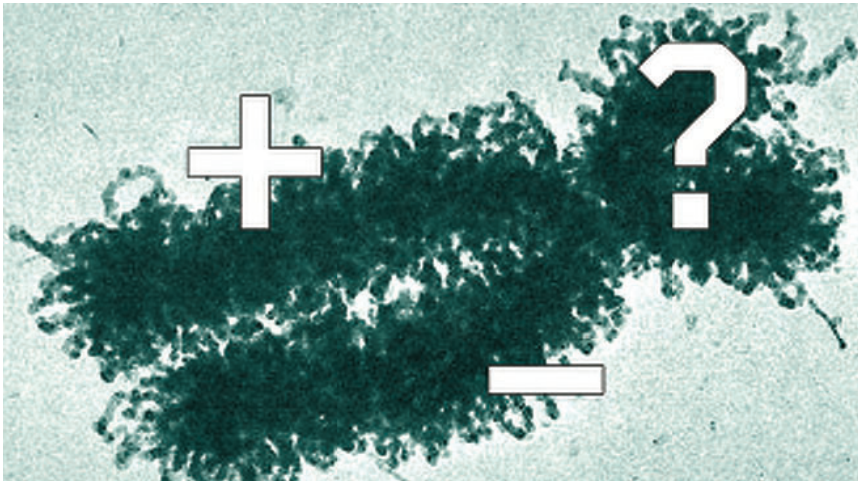
iki yaşın altındaki çocukları tehdit eden Leigh sendromu. Bu hastalığa yakalananlar hareket etmede, yutmada ve soluk almada zorluk çekiyor. Semptomlar bir görünüp bir kaybolursa da giderek daha da kötüleşiyor ve ruhsal bozukluklara ya da felce yol açıyor; birkaç ay ya da birkaç yıl içinde de ölümle sonuçlanıyor. Leber kalıtsal optik sinir hastalığı da özellikle genç erkeklerde körlüğe neden oluyor. MELAS adlı bir başka hastalık da sindirim sorunları ve orta düzeyde işitme bozukluğundan şeker hastalığına, felce ve felç benzeri nöbetlere kadar birçok soruna yol açıyor.

“Fareler üzerinde yapılan deneylerde, çoğunu sakat bırakan ve bazen de ölüme yol açan hastalıkların aktarımını engelleyebildik” diyor, Turnbull ve ekliyi “Laboratuvarımızın odaklandığı tek konu, bunun hastalarımız için geçerli ve sağlıklı bir tedavi olup olmadığını araştırmak ve bir sonuca ulaşmak”. Chinnery ve Turnbull deneylerini, mitokondri araştırmacılarının gurusu olan ve şimdi Irvine’deki California Üniversitesi’nde çalışan Doug Wallace’ın ilk kez 1980’li yıllarda ortaya attığı bir yöntemle sürdürüyor. Wallace buradaki kilit noktanın mitokondrileri değil ama hücre çekirdeğini –insanın asıl genomunu barındıran– aktarmak olduğunu ileri sürmüştü.

## Sıra Dışı Kalıtım

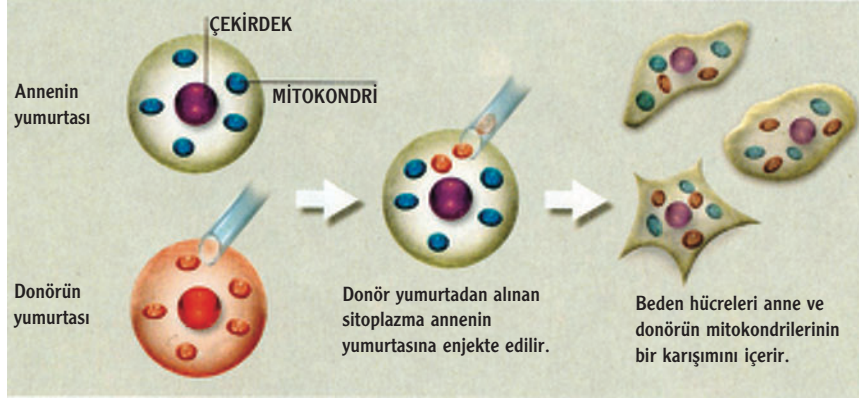
Hatalı mitokondrileri olan bir yumurta döllendikten sonra onun hücre çekirdeği çıkarılır ve çekirdeği alınmış donör yumurta hücresine enjekte edilir. Sonuçta ortaya çıkan, anne babanın çekirdek genlerini ve ikinci annenin de mitokondri DNA’sını taşıyan bir embriyondur. Temel olarak buradaki amaç embriyonu bütün hatalı mitokondrilerden arındırmaktır. Ne var ki uygulamada, bunlardan birkaçı aktarılan çekirdeğe yapışıp kalmış olabilir. Her ne kadar başlangıçta sayıca az olsalar da embriyon büyüdükçe tıpkı ooplazmik aktarımda söz konusu olduğu gibi bazı hücrelerde hatalı mitokondrilerin oranı hızla artabilir.

Normal koşullarda bazı sorunların başgöstermesi ancak hücre başına düşen hatalı mitokondri oranının belli bir eşiği aşmasıyla olur. Bunun anlamışudur: Aynı tip mitokondri hatası olan insanlar, bedenlerinin değişik bölümler-



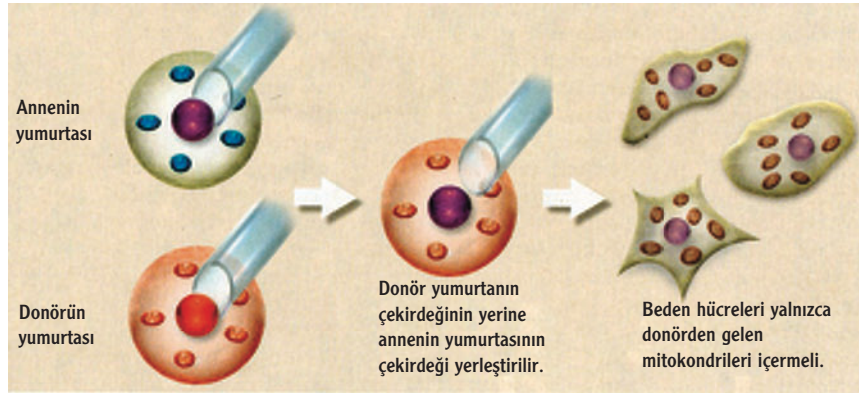
## Şimdiye değin yapılan

Ooplazmik aktarım kısa bir süre kısırılık tedavisinin bir biçimi olarak kullanıldı. Bu yöntemle 30 sağlıklı çocuk dünyaya geldi.



## İleride Ne Olabilir?

Çekirdek aktarımının mitokondriya hastalıklarının çocuklara geçmesini önlemede kullanılabileceği umuluyor.

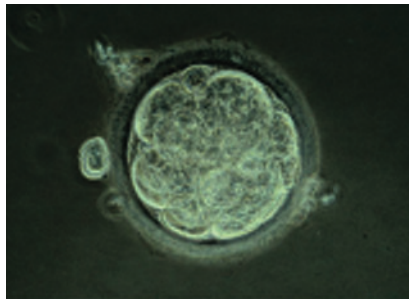


rindeki hücrelerdeki hatalı mitokondri miktarına bağlı olarak çok farklı ya da tümüyle değişik semptomlar gösterebilir. Chinnery ve Turnbull bugünlerde hücre çekirdeğiyle birlikte aktarılan küçük bir miktar hatalı mitokondrinin bazı hücrelerde hatalı mitokondrilerin tehlikeli oranda artmasına yol açıp açmayacağını araştırıyor. Eldeki ilk veriler açmadığını gösteriyorsa da sistemli çalışmaların daha çok başında oldukları için erken konuşmaktan çekiniyorlar.

Bu yöntemle dünyaya gelen çocuklar ömür boyu sağlıklı ve zinde olsalar bile Blerkom, hastalıkların kuşaklar sonra ortaya çıkabileceğine işaret ediyor. Buradaki sorun, mitokondrilerin gelişen yumurta hücrelerine rastgele dağılmasında ve gelişkin bir yumurta hücresinde sayılarının inanılmaz bir hızla, 10 gibi küçük bir sayıdan yüz binlere kadar, artmasında yatıyor.İlgili gen hattına yalnızca birkaç tane hatalı mitokondri sızsa bile annenin soyundan gelen sonraki kuşaklarda hastalığın yeniden hortlamasına yol açacak kadar yüksek bir düzeye kadar çoğalmaları işten bile değil.

## Tehlikeli Hatalar

Yalnızca bu gözle bakıldığında bu durum üç ebeveynli embriyonlara karşı çok ciddi bir argüman olabilir. Bu aşamada, mitokondrilerinin tehlikeli hatalar barındırdığını keşfeden kadınlar iş çocuk sahibi olmaya geldiğinde büyük bir açmazla karşı karşıya kalacaktır. Mitokondri hastalıklarının kendine özgü doğası nedeniyle bir kadının bütün mitokondrileri hatalı olsa bile çocuğun sağlık durumu, son derece iyi olmakla hastalığı annesinininkinden dahaşiddetli yaşamak arasında herhangi bir yerde olabilir. Bu konuda doktorlar bazı durumların dışında çok kesin tahminlerde bulunamıyor.



Doğum öncesi testler ya da implantasyon öncesi genetik tanı tüp bebek uygulamaları da pek yardımcı olmuyor. Bu tür izleme yöntemleri kimi yaygın mitokondri hatalarını saptayabilse de hücrelerdeki hatalı mitokondri oranını güvenilir birş ekilde vermez. Dahası bu yöntemlerin hiçbirinin, mitokondrileri hatalı kadınlara bir yararı olmaz. Özet olarak, iki anneli embriyon yaklaşımı, anne baba adaylarına sağlıklı bir çocuk -ve sağlıklı torunlar ve torunlarının torunları- sahibi olma yolunda elde edebilecekleri en büyükş ansı sunar.

Önemli bütün sorunların önümüzdeki birkaç yıl içinde bir çözüme kavuşturulduğunu ve on beş-yirmi yıl içinde de mitokondri hastalıklarının önüne geçmek üzere iki anneli bebek uygulamasının sıradan bir uygulamaya dönüştüğünü varsayalım. Peki, ama bu bebeklerin tasarlanması yolundaki kaygan yokuşta atılan ilk adım mıdır?

## Tasarlanan Bebekler

Bu düşüncenin yaşama geçmesi çok da uzak sayılmaz. Bugün artık mitokondri DNA'sının rolünün düşünülün çok ötesinde bir önem taşıdığı anlaşılıyor. Belki de son on yılın en büyük sürprizi, mitokondrilerin yalnızca hücrenin enerjisinin üretiminden değil ama programlanmış hücre ölümünün yönetiminden de sorumlu olduğunun anlaşılmasıdır. Mitokondrilerin içinde buldukları durum, hücrenin yaşayıp yaşamayacağını belirleyen en önemli etkidir.

Bu yöndeki en ilgi çekici örnek Japonya'dan çıkmıştır. Bu ülkede, çok yaygın görülen bir mitokondri DNA'sı varyantı vardır. Bugünlerde Tokyo Yaşlılık Bilimi Enstitüsü'nde görevli olan Masashi Tanaka ve çalışma arkadaşları on yıl kadar önce bu küçücük varyantın bile yaşla ilgili herhangi bir hastalık yüzünden hastanelik olma riskini neredeyse yarı yarıya azalttığını, bunun yanında 100 yaşına ulaşmaş ansını da iki kat arttırdığını gösterdi. Yüz yaşın üzerindeki Japonların büyük bir bölümü bu varyantı taşır; ama ne yazık ki Japonya dışında yaşayan bizlerde bu varyant çok ender görülür.

1990'lı yılların sonundan bu yana mitokondri DNA'sının başka varyantları her türden kişisel özelliklere bire bir ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar Japon

## Mitokondriye İlişkin Temel Bilgiler

- Bütün hücrelerimizde 1 ile 1000 arasında değişen sayıda mitokondri bulunur.
- Mitokondri hücre içindeki süreçlerin gerçekleşmesini sağlayan yakıt elde edebilmek için besinleri "yakar".



- Boyut ve şekilleri hücreden hücreye değişiklik gösterir.
- Her mitokondride 13 protein kodu içeren dairesel bir DNA'dan 10 kopya bulunur.
- Bu 13 protein mitokondride üretilir.
- Mitokondride kullanılan, 1500'den çok proteinin geri kalanı hücre çekirdeğindeki DNA'da kodludur. Bunlar hücrenin bir yerlerinde üretilir ve sonra kullanması için mitokondriye gönderilir.

ya'daki kadar güçlü olmasa da birçokunun uzun yaşamıyla ilgisi olduğu anlaşılmıştır. Bir başka yaygın varyant, şeker hastalığıyla ilişkilendirilirken bazıların da Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif riskleri artırdığı görülmüştür. Kadın doğurganlığı kısmen sperm canlılığına bağlıdır ki bu da yine mitokondrilerin etkisinin bir sonucudur. Tanaka'nın ortaya koyduğuna göre, her ne kadar aradaki farklar çok büyük olmasa da en azından Japonya'da, IQ bile mitokondrilerle ilişkilidir.

Peki öyleyse, "tasarlanmış üç ebeveynli embriyonlar üreterek zekamızı ve ömrümüzü arttırabilir miyiz? Bunun yanıtı, en azından yakın bir gelecekte, büyük olasılıkla hayır olacak. Bunun iki ana nedeni var. İki, Tanaka'nın aktarımıyla, 'biyolojide her kazanımın bir bedeli vardır'ş eklindeki eski bir sözle açıklanabilir. Japonya'da örneğin, IQ düzeyi en yüksek mitokondri grubundaki insanlar kalp hastalıklarına da en yatkın grubu oluşturuyor.

## Kazanç-Kayıp Dengesi

Wallace, mitokondrilerin içinde bulunduğumuz iklime uyum sağlamak için bedenimizin ısı üretimini düzenleyecek şekilde evrim geçirdiğini de öne sürüyor. Mitokondriler tropik bölgelerde daha az ısı üretir; ama bunu, insanlarda şeker hastalığı gibi bazı hastalıklara yatkınlığı arttıran serbest radikallerin bedende artmasına izin verme pahasına yaparlar. Öte yandan kuzey iklimlerine uyum sağlamış insanların bedeni daha çok ısı üretir. Bu sayede bu insanlar şeker hastalığına daha az yakalanırken bunun bedelini de erkeklerde daha çok kısırılık görülmesiyle öderler. Kısacası bir özellik seçtiğinizde bunun bedelini de ödemeniz gerekir. Yaşamının ileriki dönemlerinde sağlık sorunlarına yol

açaçağını bile bile çocuğunuzun atletik yeteneklerini arttıracak bir mitokondri varyantını yeğler miydiniz?

Aslında bunlardan çok daha temel bir sorun var. Sayısı 1500'ün biraz üzerinde olan mitokondri proteinlerinden yalnızca 13'ü mitokondrinin kendi genlerinde kodludur ve mitokondride üretilir. Geri kalanların kodu çekirdekteki DNA'dadır. Bunlar hücrenin başka bölümlerinde üretilir ve buradan mitokondriye taşınır. Kodları değişik genomlarda bulunan bu iki protein grubu çok sıkı bir şekilde bir arada çalışmak zorundadır; ama mitokondri DNA'sı çekirdekteki DNA'ya göre 20 kat daha hızlı mutasyona uğrar. Eğer bu mutasyonlar iki genomun birlikte uyumlu çalışmaması sonucunu doğurursa, o zaman kişi bir dizi hastalıkla karşı karşıya kalabilir. Daha da kötüsü embriyon ölebilir.

ABD'de, San Diego'daki Scripps Okyanus Bilimleri Enstitüsü'nde deniz biyoloğu olarak çalışan Ronald Burton bir adım daha ileri giderek farklı türlerin ortaya çıkmasının arka planında da bu türden uyumsuzlukların olabileceğini öne sürmüştür. Burton, Scripps'e yakın Pasifik kıyısında yaşayan, istiridye benzeri, kabuklu, küçük deniz canlıları üzerinde çalışıyor. Bu canlıların popülasyonlarına dışarıdan bireyler pek katılmaz ve mitokondri DNA'larındaki farkları sürekli biriktirirler. Burton ve çalışma arkadaşları yerli popülasyonları birbirleriyle çiftleştirdiğinde mitokondri kusurlarının döllenmiş yavruların sağlığını tehlikeye attığını keşfetmiş. Hayvanlar enerji kıtlığı çekmiş, çok yavaş gelişmiş, daha az doğurgan duruma düşmüş ve daha erken yaşlarda ölmeye başlamış. Bu kusurların başarılı melez üremeyi olanaksızlaştıracak bir düzeye ulaşması -ki türün tanımı da budur- bu noktada artık yalnızca bir zaman sorunudur. Daha da önemlisi,

mitokondri genleri çok hızlı evrim geçirdiğinden doğal tür oluşumunda bile baskın olabilir.

Wallace ve öteki araştırmacılar bu türden evrimsel yapılanmaların yalnızca kabukluları değil, memeleri de -özellikle primatları- içerdiğini bulmuş. Genlerimiz, mitokondrilerimizle uyum sağlayacak bir seçim geçirdiklerini gösteren tüm temel işaretleri taşıyor. Bunun yanında mitokondriyle yaşanan uyumsuzluklar insan sağlığında ve mutluluğunda son derece önemli bir rol oynuyor olabilir.

## İnsanlık Dışı

Örneğin, hamileliklerin yaklaşık %40'ı bilinmeyen nedenlerle erken düşükle sonuçlanır. Bunların büyük bir bölümüne mitokondri uyumsuzlukları yol açıyor olabilir. Tanaka daha da ileri giderek California'daki Hispanikler arasında çok yüksek oranda görülen şeker hastalığının da çok farklı popülasyonların karışması sonucunda çekirdek ve mitokondri genlerinin arasında ortaya çıkan uyumsuzluktan kaynaklanabileceğini öne sürüyor.

Sözü edilen bu uyum sorunu mitokondri aktarımı yoluyla sağlık, ömür, doğurganlık, atletiklik ya da IQ gibi öğeleri geliştirme yönünde yapılan her girişimin aslında çok ciddi tehlikeler barındırabileceğini ortaya koyuyor: Yanlış mitokondri ve çekirdeği bir araya getirmek çocuklara bir yarar sağlamaktan çok onlara zarar verebilir. Etik değerler bir yana bırakılsa bile bu yaklaşımın riskleri yararlarından daha çok gibi gözüküyor.

Öte yandan hatalı mitokondrileri aktarma riskini göze alanlar için olasılıklar çok başka olabilir. Newcatle çalışma grubu birbirine büyük ölçüde benzeyen mitokondri genomu taşıyan donörleri seçerek uyumsuzlukları en az indirgemeyi planlıyor. Risk tam anlamıyla ortadan kaldırılamasa da bir mitokondri hastalığının kalıtım yoluyla aktarımının yanında çok daha önemsiz kalıyor. "Elimizden gelebiliyorsa, bu koşullarla başa çıkmaya çalışmamak insalık dışıdır" diyor Van Blerkom ve ekliyor "Zaten bunu yapmayacaksa tıbbın ne anlamı kalır ki."

Nick Lane, "One Baby Two Mums",  
New Scientist, 7 Haziran 2008

Çeviri: Çağatay Gülbioğlu