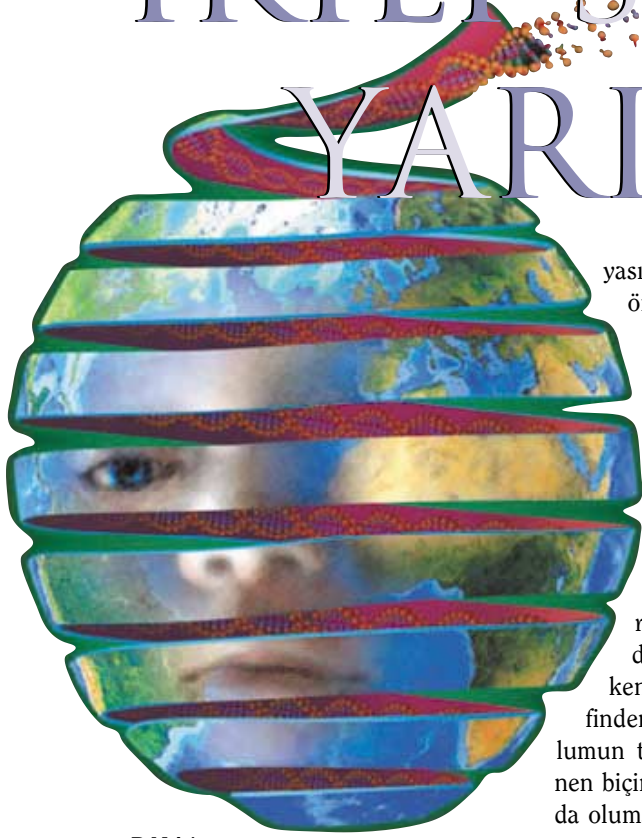


İKİLİ SARMALLA YARIM ASIR



DNA'nın

üç boyutlu ikili sarmal yapısının James Watson, Francis Crick ve onlar kadar tanınmamış iki bilim adamı, Rosalind Franklin ve Maurice Wilkins ile çalışma arkadaşlarının keşfinin üzerinden yarım yüzyıl geçti. Bilim dün-

yası, belki de bilim tarihinin en önemli kilometre taşlarından olan bu keşfin makalelerinin, Nature dergisinde bir arada yayımlandığı tarih olan 25 Nisan 1953'ün 50. yıl dönümünü kutlamaya hazırlanıyor. Molekülle özdeşleşen "ikili sarmal biçimi", 50 yıl içinde Nature dergisinin sayfalarından sızıp sanat eserlerinden, ilkokul kitaplarına kadar hemen hemen her alanda kendini göstermeyi başardı. Keşfinden elli yıl sonra "sarmalın" toplumun tüm kesimleri tarafından bilinen biçimi pek çok zihinde olumlu ya da olumsuz pek çok farklı anlam taşıyor; uygarlığımıza kazandırdıkları ve vaat ettikleriyle yaşamımızı etkilemeye devam ediyor. Anlaşılan o ki önmüzdeki elli yılda da bilim dünyası kadar toplumun diğer kesimleri de DNA'nın sarmallarıyla kuşatılacak. Kim bilir belki daha da fazlası?

"Deoksiribonükleik asit (D.N.A.) tuzu için bir yapı önermek isteriz. Bu yapının biyolojik önemde yeni özellikleri vardır." Watson ve Crick'in Nature'daki makaleleri böyle başlıyordu. 1869'daki varlığının keşfinden beri çok fazla önemsenmeyen bu çekirdekteki asidik madde uzun süre bilim dünyasında pek önemsenmedi. Genetik malzeme arayışının odaklandığı çekirdekte bulunmasına karşın pek bir basit görülen yapı birimleri nedeniyle, yapısının keşfinden ancak bir yıl kadar önce bu koltuğa oturmaya layık görüldü.

Watson ve Crick'in; DNA'nın birbiri tamamlayıcısı iki zincirden oluşan sarmal biçimindeki yapısının çözülmesiyle genetik malzeme ete kemiğe büründü. Temelleri Mendel'le birlikte atılmış olan genetik bilimi, 1950'lerde oldukça ilerlemişti. Özellikle bireyler ve populasyonlarda nasıl kalıtıldığına ilişkin yasalar belirlenmiş, kalıtsal malzemenin yeri kro-

DNA'nın Kısa Tarihi

1869 Fritz Miescher irin hücrelerinden izole ettiği hücre çekirdeklerinin "nüklein" adını verdiği asidik bir madde içerdiğini buldu. Sonra, nükleinin; protein ve ona asit özelliğini kazandıran "nükleik asit" adını verdiği bir maddenin bileşiminden oluştuğunu ortaya çıkardı. Yüzyılın sonlarında ise kromatinin büyük oranda nükleik asitten oluştuğu ortaya kondu. Molekülün yapısı üzerine yapılan araştırmalar Adenin, Guanin, Sitozin, Urasil ve Timin adı verilen organik bazların, beş karbonlu iki farklı şekerin (riboz ya da deoksiriboz) ve fosfat grubunun nükleik asidin yapısına katıldığı anlaşıldı. DNA ve RNA ayrımı da yine bu dönemde yapıldı. O zamanlar bitkilerin ve mayaların RNA, hayvanlarında DNA içerdiği düşünülüyordu. Bilim adamları hayvanlardan da RNA bulmalarına rağmen bunun yedikleri bitkilerden kaynaklandığını düşünmüşlerdi.

1919 Phoebe Aaron Levene DNA için tetranükleotid yapısını önerdi. Her bazın (A,G,C,T)

birer katılımıyla oluşan dördü yapılar tasarlamıştı. DNA dört farklı birimden oluşan yapıyla fazlaca önemsenmemişti. Genetik ve çekirdek üzerine çalışan bilim adamlarının çoğunluğu DNA'nın genetik bilgi taşımak için fazlaca basit olduğunu düşünüyordu. Levene'nin önerdiği biçimiyle DNA'nın kromatin yapısının oluşmasında destekleme görevi olduğu düşünülüyordu.

1928 Frederick Griffith, ısıyla öldürülmüş bakterilerden genetik temelli özelliklerin bir madde aracılığıyla o özelliği taşımayan canlı bakterilere aktarıldığını buldu. Bu olaya transformasyon adını verdi.

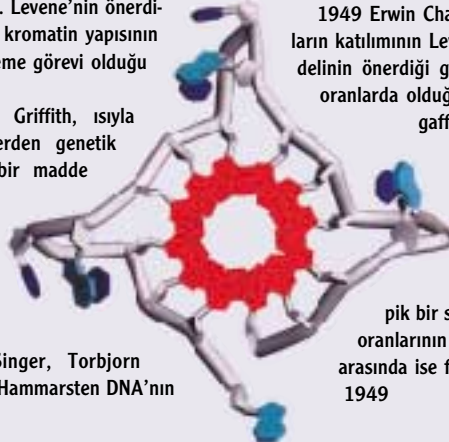
1938 Rudolf Singer, Torbjorn Caspersson ve Einer Hammarsten DNA'nın

moleküler ağırlığının beş yüz bin dalton ile bir milyon dalton arasında değiştiğini buldular. Levene'nin tetranükleotid yapısı dördü birimlerin birbiri ardınca sıralandığı politetranükleotid biçiminde olmalıydı.

1944 Oswald Avery, Colin MacLeod ve Maclyn McCarty; Griffith'in transformasyon etmeninin DNA olduğunu gösterdiler. Ve DNA'nın genetik malzeme olabileceğini önerdiler.

1949 Erwin Chargaff DNA'nın yapısına bazların katılımının Levene'nin tetranükleotid modelinin önerdiği gibi eşit oranda değil farklı oranlarda olduğunu gösterdi. Dahası Chargaff DNA yapısına giren bazlardan; adeninle timinin, guaninle sitozinin oranının birbirine eşit olduğunu buldu. Bu oran tıpkı kromozom sayısı gibi her tür için sabit ve tipik bir sayıydı. DNA'nın baz bileşim oranlarının bir tür için değişmez, türler arasında ise farklı olduğunu buldu.

1949 Roger ve Colette Vend-

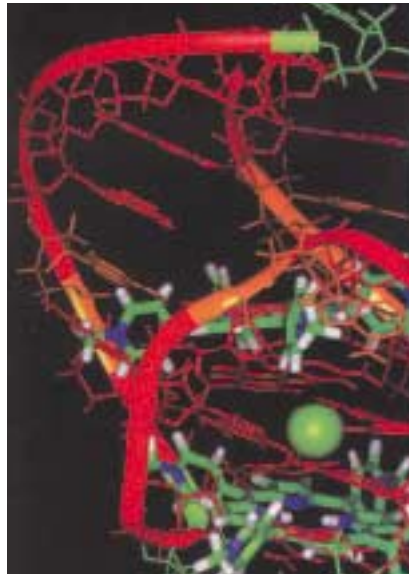




matin ipliklerine kadar belirlenmiş, genin tanımı yapılmıştı. Ancak ortalıkta bu özellikleri aktaracak kimyasal molekülden eser yoktu. Genel kanı bunun bilinen en çeşitli ve farklı özellikler taşıyabilen moleküller olan proteinlerce gerçekleştirildiği yönündeydi. Ancak bu hipotez bir türlü kanıtlanamıyordu ve genetik bilimi kimyasal temellerine oturtulamamıştı.

Watson ve Crick'in DNA modeli bunu başardı. Kendilerinin de belirttiği gibi ikili sarmal yapısına bakılınca molekülün birbirini tamamlayan zincirlerinin karşısındaki zincirin sentezlenmesi için kalıp olarak kullanılabileceği hemen fark ediliyordu. "Kendini kopyalayabilmek" kalıtsal malzemede "bilgi depolamak" gibi olmazsa olmaz özelliklerden biriydi. Kuramın bu soruna bir çözüm getirmesi hızla kabul görmesinde en önemli etmen.

Genetik malzemenin yapısı bir kez



bulunduktan sonra bilim adamları üzerinde çalışabilecekleri bir modelle hızla ilerlediler. Genetik şifrenin, DNA'nın kendini eşlemesinin ve prote-

in sentez mekanizmalarının çözülmesi bundan sonra bir zaman meselesi haline gelmişti. Gerçekten de 9 yıl sonra Watson ve Crick yaptıkları keşif için Nobel ödülüne layık görüldüklerinde, tüm bu soruların çözümlenebilmesi için gerekli ilk adımlar atılmıştı bile... Bilim adamları genetik mekanizmanın temellerini çözdükten sonra ilgilerini onun üzerinde oynayabilecekleri yönlemlere çevirdiler: Gen aktarımı, gen mühendisliği, gen değişimli, genetik kopya, genom projesi, yıl içinde özellikle son 10 yıl içinde zihinlerimize yerleşen terimler oldu.

Murat Gülsağan

Kaynaklar
İkili Sarmal, James D. Watson
Carina Dennis, Phillip Campbell; The Eternal Molecule, Nature 421, 23 Ocak 2003
Helen Pearson, Beyond The Double Helix, Nature 421, 23 Ocak 2003
http://cogweb.ucla.edu/EP/DNA_history.html

rely, André Boivin'le birlikte üreme hücrelerinde ki DNA miktarının, tıpkı üreme hücrelerinde bulunan kromozom sayısı gibi vücut hücrelerinde bulunan miktarın yarısı kadar olduğunu buldular. Bu durum DNA'nın genetik malzeme olduğuna dair kanıtları güçlendirdi.

1952 Al Hershey ve Martha Chase'in, bakteri hücresi içine girerek, bakteriyofaj yapımı için gerekli bilgiyi taşıyan maddenin proteinler değil, DNA olduğunu gösterilmesiyle DNA'nın genetik malzeme olduğu yaygın şekilde kabul edildi.

1953 James Watson ve Francis Crick, Rosalind Franklin ve Raymond Gosling, Maurice Wilkins, Alec Stokes ve Herbert Wilson, DNA'nın yapısı üzerine makalelerini yayınladılar.

1954 George Gamow, protein sentezi için bir DNA şifresi önerdi.

1957 Francis Crick, modellerinin protein sentezine nasıl uygulanacağını gösteren "merkezi dogma hipotezini" ileri sürdü.

1958 Matthew Meselson ve Franklin Stahl, DNA'nın yarı-korunumlu olarak eşlendiğini gösterdiler.

1959 Arthur Kornberg ve arkadaşları DNA

eşlenmesini kontrol eden DNA polimeraz enzimi keşfettiler.

1961 Marshall Nirenberg ve Johann Heinrich Matthaei, bir nükleotid dizisinin belirli bir amino asit dizisini kodladığını göstererek genetik kodun açığa çıkarılmasında ilk adımı attılar.

1962 James Watson, Francis Crick ve Maurice Wilkins DNA'nın yapısını çözdükleri için Nobel Ödülüne layık görüldüler.

1963 Fred Sanger, proteinlerin amino asit dizilimi saptamak için bir yöntem geliştirdi.

1966 DNA'dan proteinlere uzanan genetik şifre keşfedildi. Bilim adamları artık hangi baz diziliminin hangi proteini sentezleyeceğini söyleyebileceklerdi.

1972 Paul Berg ilk rekombinant DNA molekülünü yaptı.

1979 Andrew Wang ve Alexander Rich, DNA'nın Z-biçimini buldular. Z-DNA her çevriminde 12 baz çifti bulunan solak bir molekül.

1983 Barbara McClintock, genlerin kromozomlar üzerindeki konumlarını değiştirebildikleri gösterdiği için Nobel Ödülüne layık görüldü. McClintock'un 1940'larda yaptığı buluş bir nesil

boyunca kabul görmedi.

1993 Kary Mullis, PCR yöntemini geliştirdi. Bu yöntemle belirli bir DNA dizisi istenilen miktarda makineler içinde çoğaltılabilecekti. Kary Mullis bu buluşuyla Nobel ödülüne layık görülecekti.

1994 Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, gen değişimli ilk yiyecek olan FlavrSavr domateslerinin tüketime sunulmasını onayladı.

1997 İlk kopya memeli olan "Kuzu Dolly" doğdu.

2000 İnsan genom projesinin ilk taslağı tamamlandı. 3.1 milyar bazın diziliminin saptanmasının ardından insan genomunda düşünüldüğünden çok daha az gen (otuz bin kadar) bulunduğu anlaşıldı.

2003 DNA'nın üç boyutlu yapısının bulunuşunun 50. yılı.

2003 Kopya koyun Dolly altı yaşında öldü. Bir koyunun ortalama yaşam beklentisi 10-12 yıldır.

2003 İlk insan kopyalanmasına ilişkin tartışmalar sürüyor. İlk insanın kopyalandığına dair açıklamalar da sürüyor.

İkili Sarmalın Ötesinde

DNA'nın işlevlerini yerine getirmesi için üç boyutlu yapı şart. Molekülün üç boyutlu yapısının gerçekleşecek uygunsuz en küçük değişiklik, onu bu işlevlerinden alıkoyar. Sarmalın keşfinden sonra genetik şifrenin çözülmesinin ardından molekülün üç boyutlu yapısı, kısa sürede geri plana itildi. Çoğu bilim adamının dikkati A,G,C,T harflerinin bize neler söyleyebileceğini çözmeye yöneldi. Gerçi bunda hiçte haksız değillerdi. Öyle ya bir kitabın kapağı ve sayfaları ne kadar ilginç olursa olsun dikkatimiz kısa süre içinde kitabın sayfalarında neler yazdığına yönelecektir. Bu kitabın "Yaşam Kitabı" olduğu düşünülürse bu durum çok daha rahat kabul edilebilir. Böylece genetik indirgemecilik, olayın baş aktörü DNA'yı da üç boyutlu moleküller dünyasından iki boyutlu mesajlar dünyasına indirgeyiverdi. Ve bir DNA baz dizilimi saptama yarışı başladı. İnsan genomunun son düzeltmelerinin de yapıldığı günümüzde bazı bilim adamları, meslektaşlarının dikkatini yeniden molekülün üç boyutlu yapısına çekmeye çalışıyor.

DNA'nın üç boyutlu dünyada ve dördüncü boyut zamanda oldukça ilginç yaşamı var. Molekül sadece mesajları taşıyan bir zincir olmaktan oldukça uzak. Günümüzün teknikleriyle yapılan çalışmalar, molekülün yaşamının eskiye oranla çok daha ayrıntılı bir resmini çiziyor. Yapısal biyologlara göre DNA, hücre çekirdeğinde sürdürdüğü yaşamında zihinlerimize kazınmış biçimine çok da sadık değil. Kromozomlar halinde sarılmış DNA iplikçigi, sürekli olarak bir biçimden diğerine değişerek ve farklı biçimlerde düğümlenerek şekilden şekile giriyor. Hücre biyologlarıysa, molekülün kromozomlar içinde paketlenmesinden sonra da şaşırtıcı biçimde hareketli bir yaşamı olduğunu söylüyorlar. Proteinlerle kurduğu kısa süreli ilişkilerle, ortalıkta sabırsızca salınıp, etrafa kromatinden kollar fırlatan bir molekül, DNA'dan beklediğimiz ağır başlılığa pek de uygun değil! Bir zamanlar DNA gibi, hücre çekirdeğinin de, oldukça kararlı bir yer olduğu düşünülüyordu fakat artık çekirdeğin oldukça hareketli bir yer olduğunu biliyoruz. Bazı araştırmacılar, molekülün bu gizemli hareketlerinin hangi genin açılıp kapatılacağına karar vermede en az baz dizilimi kadar etkili olabileceğini düşünüyorlar. Ayrıca henüz çok açık olmasa da bu hücre içi valsin kontrol mekanizmalarında meydana gelebilecek aksaklıkların, bazı insan hastalıklarının nedeni olabileceğini düşünüyorlar.

İkili sarmalın genetik biliminde her şey demek olmadığının hatırlanmasında, yapısal biyologların DNA'nın farklı ve gizemli biçimler aldığını bulmasının katkısı büyük. Rich'in Z-DNA'sı bu keşiflerin ilki. Watson ve Crick zamanından beri DNA'nın farklı biçimleri bilinir. Rosalind Franklin, ikili sarmal yapısı keşfedilmeden önce DNA'nın A ve B biçimleri olduğunu ortaya çıkarmıştı. B-DNA Watson ve Crick'in üzerinde çalıştıkları ve canlılarda doğal olarak bulunan biçimdir. A-DNA ise B-DNA'nın farklı tuz konsantrasyonlarında su kaybetmesiyle aldığı bir biçim. Sonradan farklı derişim ve koşullar altında DNA'nın özgün biçiminden farklı başka biçimleri

de bulundu. DNA'nın bu farklı biçimlerinde sarmalın bir dönüşündeki baz sayısı ve DNA'nın oluklarının biçimleri değişirken, sarmalların uzayda dönüş biçimleri hep sağ el yönündeydi. Rich'in Z-DNA'sıysa sol el yönünde dönüyor. Biraz garipde olsa, Z-DNA, sadece farklı koşullar altında DNA'nın girmeye zorlandığı bir biçim olarak kabul edilmişti. Bu yakınlarda, daha önceleri canlı hücrelerde bulunamayacağı düşünülen Z-DNA'nın, gen aktivitesinin düzenlenmesinde yaşımsal rolü olduğu bulundu. 2001 yılında Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü'nden, Keji Zhao ve ekibi, bağışıklık sistemindeki bir genin düzenleyici bölgesinin bir bölümünün Z-biçimi almadan genin aktifleşmediğini gösterdi. Zhao ve pek çok başka biyolog, bu diziye benzer pek çok dizinin genleri aktive etmek için geçici olarak Z-DNA biçimi aldığını düşünüyor. B-DNA'dan Z-DNA'ya geçişin transkripsiyon faktörleri gibi gen aktivitesini kontrol eden proteinler için DNA'yı daha kolay ulaşılabılır hale getirdiği düşünülüyor. Bilim adamları, insan genomunda Zhao'nun bulduğuna benzer yüz bin kadar dizi olabileceğini tahmin ediyor. Z-DNA'nın kaşifi Rich, çiçek hastalığına yol açan virüsün özellikle Z-DNA bölgelerine saldırdığını ve hücreleri bu şekilde ele geçirdiğini söylüyor. Rich, henüz yayınlanmamış bir çalışmada; virüs proteinlerinin Z-DNA'ya bağlanmasını engellendiğinden farelerin enfeksiyonu oldukça hafif bir biçimde geçirdiklerini göstermiş.

Sarmalların kıvrımları bir yana, DNA'nın artık çok daha farklı biçimlerde de bulunduğunu biliyoruz. Geçen yıl Londra Kanseri Araştırma Enstitüsü'nden Stephen Neidle bu biçimlerden birini ortaya çıkardı. Kromozomların uçlarında bulunan telomer bölgelerinde DNA'nın çift sarmalı yapısı sona erer ve tek zincir uzamaya devam eder. Neidle bu tek zincirin kendi üzerine katlanarak pervane benzeri bir ilmk oluşturduğunu bulmuş. Bu pervane benzeri yapı, DNA zincirinin açılmasını engelliyor olabilir. Neidle'nin pervane biçimli yapısı sarmallardan farklı bir sınıfa, guanince zengin bölgelerde oluşan G-quadrupleksler sınıfında yer alıyor. Bu sınıfın bir başka üyesinin de gen aktivitesinin kontrolünde görev aldığı bulunmuş. Arizona Üniversitesinden Laurence Hurley, G-quadruplekslerin bir tipi, kanser oluşturma potansiye-line sahip bir gen olan c-MYC'nin yanında bulunuyor. Bu yapının bozulması, genin etkisini göstermesini teşvik ediyor. Hurley, G-quadrupleks yapısının, gen etikileştirici proteinlerin gene yaklaşmasını engellediğini düşünüyor.

DNA molekülünün kendi üzerine katlanmaları kadar, proteinlerle kurduğu ilişkilerin de önceden düşünülenenden oldukça farklı olduğu anlaşıl-

dı. DNA, kromozomlar halinde paketlenirken ya da etkinliği düzenlenirken, proteinlerle sıkı bir ilişki içerisinde. Gen aktivitesinin artırılması ya da engellenmesi, bu proteinlerce kontrol edilir. Yakın zamana kadar bu DNA-protein bağının sabit ve oldukça yavaş biçimde değiştiği düşünülüyordu. Ancak hücre görüntüleme tekniklerinin gelişip, biyologlara hücreyi gerçek zamanlı izleme olanağı sağlamasından beri, bu düşünce tümüyle değişti. Hücrenin çekirdeğine odaklanmış kameraların bizlere gösterdiği, DNA etrafından beklenmedik bir protein aktivitesi ve karmaşası. Hücrenin çekirdeğini tıpkı kızgın bir karınca yuvasına benzeten bilimadamları, hemen hemen tüm çekirdek proteinlerinin sürekli bir hareketlilik içinde olduğunu düşünüyorlar. Önceden kromatin yapısı içinde DNA ile sarıp sarmalanmış şekilde kıpırdamadan durdu-

ğu düşünülen histon H1'in bile, birkaç dakikada bir DNA'dan ayrılıp yeniden bağlandığı anlaşılmış. Bu protein girdabının gen aktivitesinin kontrolünde kullanıldığı düşünülüyor.

Tüm bu moleküler karmaşa içerisinde iki metre uzunluğundaki DNA molekülünü, hücre çekirdeğine sığdırmak için kromatin ve kromozom biçiminde sarıp sarmalamak gerekiyor. Ancak anlaşılan o ki, kromozomlara da artık başka gözlerle bakmamız gere-

kiyor. Son birkaç yılda araştırmacılar kromozomların çekirdek içinde rasgele dağılmak yerine belirli bir düzen içinde bulunduklarını fark ettiler. İngiliz Tıbbi Araştırmalar Kurumu, İnsan Genetiği Biriminden Wendy Bickmore ve arkadaşları, insanda oldukça az aktif gen taşıyan 18. kromozomun çekirdeğin kenarında bulunmasına karşın, tıka basa gen dolu olan 19. kromozomun çekirdeğin neredeyse ortasında olduğunu göstermiş. Başka araştırmacılar, bu düzenlenmenin maymunlardan insanlara kadar tüm primatlarda 30 milyon yıldır korunduğunu göstermişler. Canlı için en önemli kromozomların merkezde paklendiği bu sistemin ne işe yaradığı henüz bilinmiyor. Az kullanılan genlerin merkezde genetik aktivitenin yoğun olduğu bölgeden uzak tutulmak istenmesi ya da az kullanılan kromozomların, mutajenlere karşı, önemli olan kromozomlara siper olarak kullanılması birer olasılık... Son birkaç yılda canlı hücrelerde kromozomları izleyebileceğimiz tekniklerin geliştirilmesiyle birlikte kromozomların da sürekli bir hareket içinde olduğu ortaya çıktı. Mayalardan memelilere kadar, kromozomlar önceden belirlenmiş kendi bölgelerinde sürekli ve hızla hareket etmekte. Aynı hareketliliğin kromatin ipliklerinde de görüldüğü, başka araştırmacılarca belirlenmiş. Bu tür gelişmeler DNA'nın uzay-zaman da ki esrarengiz yaşamına açıklama da bizlere yardımcı olacak. Oxford Üniversitesinde çekirdek yapısı ve işlevi üzerine çalışan Peter Cook "Watson ve Crick baz diziliminin her şey olduğunu düşündüler fakat yaşam bundan çok daha karmaşık" diyor.

Murat Gülsaçan