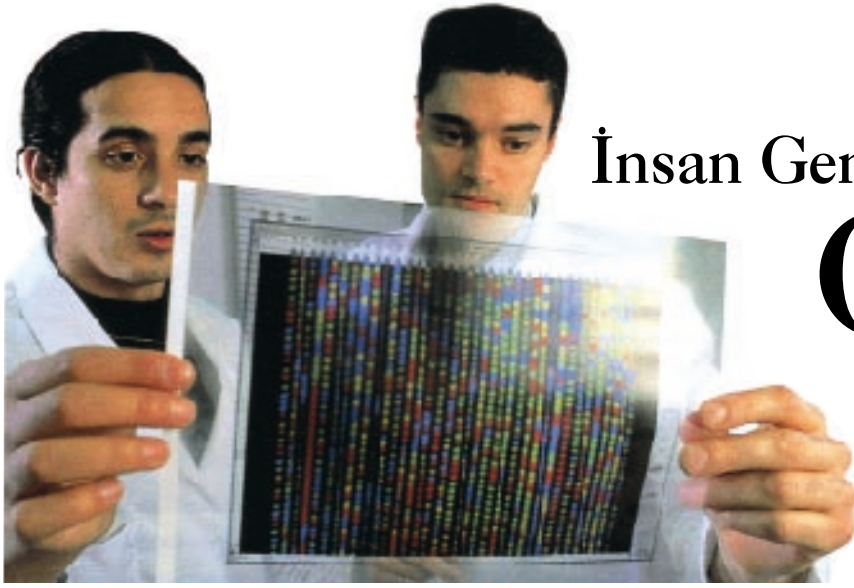




İnsan Genomu Projesi Sürüyor Gen Rehberi

Hemen hemen her ay bilim haberleri arasında yeni bir organizmanın genom haritasının çıkarıldığı geçiyor. Bunların neredeyse hepsi basit bakteriler olsa da, Saccharomyces cerevisiae gibi daha karmaşık bir kaç organizmanın da genom haritası çıkarıldı. Son haberlerden biri de, insan genom haritasının 2003 yılında tamamlanmasının beklendiği. Bu haritalar, binlerce geni çok kısa bir sürede taramaya yarayan gelişmiş teknolojiyle birlikte kullanıldığında, örneğin, herhangi bir biyolojik işlem sırasında genlerin tamamının nasıl davranacağını belirlenmesinde kullanılıyor. İnsan genom haritasının, kalıtsal hastalıkların teşhis ve tedavisi konusunda da önemli yenilikler getireceği düşünülüyor.

Genetik mühendisliğinin kamuoyu tarafından bir "gerçeklik" olarak görül-meye başlaması, 1978 yılında insan yapımı bir genin bir bakteride bir insan proteinini üretmek için kullanılmasıyla olmuştu: 1978'de, San Francisco'daki California Üniversitesi'nde insan insülin geninin sentetik bir versiyonu imal edilerek *Escherichia coli* adlı bakteriye aktarıldı. Birçoklarına göre "biyoteknoloji çağı" olarak adlandırılan zamanların başlamasıyla, üniversitelerin ve biyoteknoloji firmalarının yarışı da başladı. Biyoteknolojik gelişmeler hangi hızda ilerlerse ilerlesin, bunların tanı koyma ve tedavi konularındaki etkileri çok hızlı yaşandı. Buna, hızla gelişen DNA sıralaması ve klonlama çalışmaları eşlik etti. Bu çalışmalardan biri de, İnsan Genom Projesi.

Zamanın başlangıcından beri insanlar bilinmeyenleri bulup keşfetmeye, nerede olduklarını ortaya koymaya ve bulduklarını belgelemeye çalıştılar. Bu belgeler, onlardan sonra gelenlerin, bilginin sınırlarını daha da genişletmesine yaradı. İşte, "İnsan Genomu Projesi" de (Human Genome Project) bilimin, önceki kuşakların bilgi birikiminin sınırlarını genişletme çabalarından biri olarak düşünülebilir. Projede, biyologlar, kimyacılar, mühendis-

ler, bilgisayar bilimcileri, matematikçiler ve başka disiplinlerden bir çok bilim adamı, araştırmacıların, insanların fiziksel özelliklerini tanımlayan moleküller labirentinde yollarını bulmalarına yardım edecek gen haritalarını oluşturmak için çalışıyorlar.

Projenin amacını, insan hücrelerindeki genetik bilgilerin tümünü belirleyerek, bunların şifrelerini çözmek olarak özetlenebilir. Bu, insan DNA'sındaki sayısının 80 000'le 100 000 arası olduğu tahmin edilen genlerin tanımlanmasını, bunları oluşturan 3 milyar kimyasal bazın sıralamasının belirlenmesini, bu bilgilerin veritabanlarında toplanmasını, ve verilerin analizi için gereken araçların geliştirilmesini kapsıyor. Harita tamamlandığı zaman, hastalık genleri ve kromozomlardaki öteki önemli genetik bölgeler üzerinde çalışırken, araştırmacıların

farklı insanlardan aldığı DNA'ları karşılaştırabileceği bir kaynak olacak.

Hangimizin Genomu

Genom, basitçe, bir organizmadaki DNA'nın tümü olarak tanımlanabilir. Genler, organizmanın gereksinim duyduğu proteinlerin yapılması için gereken bilgileri taşır. Bu proteinler, başka etmenlerle birlikte, organizmanın dış görünümünü, bedenin besinleri nasıl metabolize edeceğini, enfeksiyonlarla nasıl savaşacağını, ve zaman zaman da organizmanın davranışlarını belirler. Yaşamın çeşitliliğinin altında, DNA bazlarının dizilişi yatar. Bu diziliş, organizmanın insan mı yoksa maya ya da pirinç mi, yoksa sirke sineği mi olacağını da belirler.

Dış görünüşlerindeki ve kişilik özelliklerindeki onca farklılığa rağmen, insanların genetik yapısı birbirine çok benzer. Aslında, iki insanın DNA'sının %99,9'u birbiriyiyle aynıdır. Bundan yaklaşık 10 yıl kadar önce İnsan Genomu Projesi başlatılırken araştırmacının önderleri, "anlaşma genomu", yani, DNA'nın %99,9'u üzerinde çalışmak üzerinde fikir birliğine varmışlardı. Proje başlama-

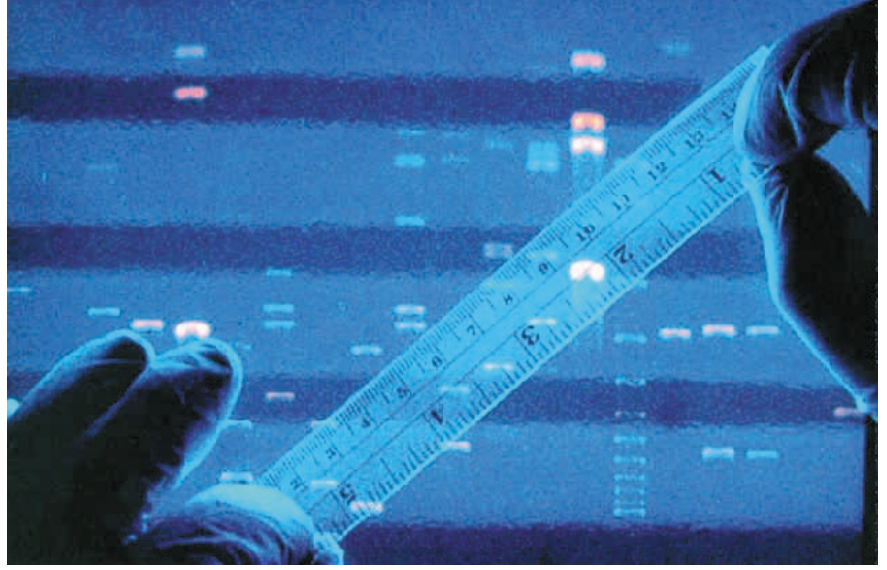


dan önce de araştırmacılar türlü yöntemler yardımıyla 5000 genin haritada-ki yerlerini bulmuşlardı. Proje başladıktan sonra bu genlerin çoğu yeniden haritalanmış, 1996 yılında yayımlanan gen haritasında 16 000 genin yeri belirlenmiş, 1998'de bu sayı neredeyse ikiye katlanarak 30 261'e yükselmiş, ve 1998 yılında, İnsan Genomu Projesi'nde insan genomunun % 7'sinin haritasının çıkarıldığı açıklanmıştı. İnsanın genom haritasının 2003 yılında tamamlanması bekleniyor; çünkü çalışmalar beklenenden hızlı ilerliyor.

Aslında, tüm organizmalar, DNA sıralamalarındaki benzerlikler nedeniyle birbirleriyle az çok benzer olduğundan, insana ait olmayan genomlardan elde edilen bilgiler de insan biyolojisi konusunda yeni bilgiler sağlar. Proje kapsamında araştırmacılar, aslında insan dışındaki pek çok canlının genetik yapısını da inceliyorlar. İnsan gut bakterisi, *Escherichia coli*, sirke sineği, ve laboratuvar fareleri bunlardan bazıları.

Virüs dışındaki canlı bir organizmanın gen diziliminin tam olarak belirlenmesi ilk kez 1995 yılında gerçekleşti. Bu, *Hemophilus influenzae* adlı bir bakteriydi. 1996 yılında bir grup bilim adamı, ekmek mayası olarak bilinen *Saccharomyces cerevisiae* adlı kompleks bir organizmanın genomunun tümünün sıralanmasını yaptıklarını açıkladılar. Bu, o zamana kadar tam olarak haritası çıkarılmış en büyük genom oldu: 12 milyondan fazla DNA baz çifti. Yine aynı yıl, *archaea* adlı eski bir organizmanın genomunun sıralanması yapıldı. 1997 yılındaysa, *E. coli* ve *H. pylori* genomlarıyla birlikte Lyme hastalığının patojeni olan *Borrelia burgdorferi*'nin genomunun tamamının haritası çıkarıldı.

Gen haritasının tamamı çıkarılan ilk hayvan, kanser, yaşlanma ve Alzheimer hastalığı araştırmalarında kullanılan küçük bir solucan cinsi oldu. *Caenorhabditis elegans* adlı bu çok raslanan solucan türü, aslında bizler gibi; yani, kasları ve bir çok farklı türde hücresi aşağı yukarı bizimle aynı genleri kullanıyor. Solucanla insanın ortak genleri kullanılarak yapılan araştırmalarda, moleküler düzeyde nelerin yanlış gidebileceği ve bunların nasıl düzeltilileceği öğrenilecekti. 6 çift kromozoma sahip olan solucanın 20 bin geni-



nin belirlenip bunları oluşturan 19 milyon DNA bazı çiftinin sıraya sokulması, araştırmacıların 8 yılını almıştı.

Bu solucan, biyolojik fonksiyonları mikroskop altında kolayca izlenebilen şeffaf derili bir canlı. Modern yöntemler kullanılarak solucanın içindeki tek bir proteinin etkinlikleri bile izlenebiliyor. Bu etkinliklerin aynısının insanlarda da gerçekleştiği kesin. Solucanın bazı genleri insanınkilere o kadar benzer ki, araştırmacılar deneysel olarak solucana insan genleri aktardıklarında, bu implantın kusursuz çalıştığını gözlemişler.

Hastalık Genleri

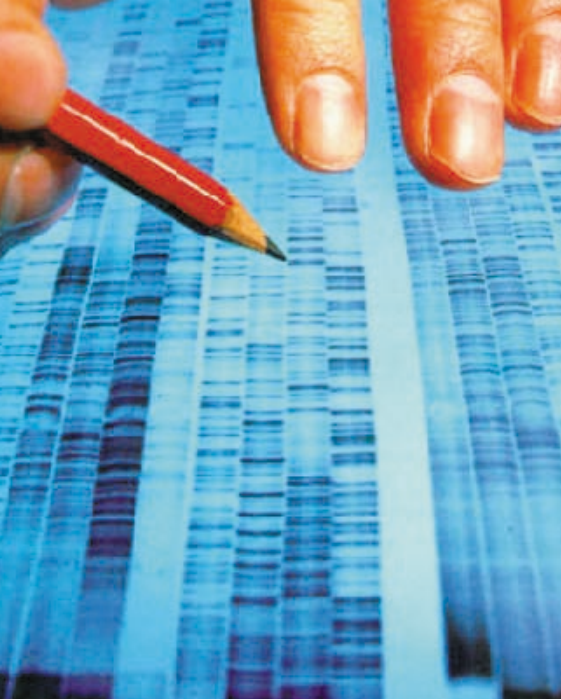
Genom bilgisi, bazı hastalıkların gelecekte görülme olasılığına işaret edebilir. Örneğin, Huntington hastalığından sorumlu gene rastlanıyorsa, ne zaman olacağı bilinmese de, hastalığın belirtilerinin eninde sonunda ortaya çıkacağı neredeyse kesindir. Genom bilgisi ayrıca genetikçilerin hangi bireylerin, genetik özellikler ve çevresel etkilerin karmaşık etkileşiminden doğan kalp hastalığı, kanser, ya da şeker hastalığı gibi hastalıklara yakalanma riskinin olduğunu tahmin etmelerine yardımcı olur. Çünkü, bazı genotipteki bireyler için risk, popülasyonun genelinden daha fazladır.

Uzun yıllar boyunca, hastalık genlerini araştıran bilim adamları, laboratuvarında elde edilen insan hücreleri üzerinde çalıştılar. Bu hücreler, kalıtsal hastalıkları olan insanlardan, onlara bakan akrabalarından, ya da bunlarla ilgisiz sağlıklı insanlardan

toplanıyordu. Ancak, insan hücreleri laboratuvar koşullarında uzun süre saklanamadığından, bilim adamları, hücrelerin içindeki DNA üzerinde kapsamlı araştırmalar yapabilmek için hücreleri gerektiği kadar yaşatmanın yollarını geliştirmek zorundaydılar.

Aslında genetikbilimciler, genetik hastalıklardan sorumlu genlerin bazılarını, İnsan Genomu Projesi'nden çok önce klonlamışlardı. Ancak, aranan gen konusunda elde herhangi bir ipucu yoksa, araştırmacıların aradıkları geni bulmak için bütün kromozomları gözden geçirmeleri gerekir. Bu yolla şimdiye kadar yalnızca iki düzine kadar hastalık geninin bulunmuş olması şaşırtıcı olmasa gerek. 3 milyar kimyasal bazdan oluşan insan genomunda bu yolla hastalık genlerinin bulunmasının ne kadar zor olduğu konusunda bir fikir vermek için, eğer bu bilgiler yazıya dönüştürülecek olursa, tüm insan genomunun deşifre edilmiş halinin bir milyon sayfalık bir telefon rehberi kadar yer tutacağını söyleyelim. Ve tüm bu harfler yığınının arasında bir yerlerde sizin aradığınız gen de bulunuyor; acaba hangisi?

Bedendeki tüm hücreler aynı genetik bilgiyi içerdiği için, hemen hemen tüm hücreler DNA kaynağı olarak kullanılabilir. Ancak, kan örneklerinden kolaylıkla elde edilebildiği için, genellikle limposit adı verilen bir beyaz kan hücresi tipi kullanılır. Hücrelerin laboratuvarında uzun süre dayanması için bilim adamları test tüpleri içindeki limpositleri EBV adlı bilinen bir virüsle enfekte ederler. Bu virüs, hücrenin normal yaşam döngüsünü



İnsan Genom Projesi'nin amacı, insan genomundaki DNA'yı oluşturan 3 milyar bazın sıralanışını harf harf deşifre etmek. Yanlış yerde bulunan tek bir harf bile hastalık nedeni olabilir.

kesintiye uğratır: Hücre ne zaman öleceğini "bilemez". EBV'nin ölümsüzleştirdiği hücreler böylece laboratuvar kültürlerinde sonsuz sayıda bölünür ve genom araştırmaları için sınırsız miktarda insan DNA'sı sağlar.

Gen haritalanmasında bilim adamlarının milyonlarca eşlenmiş molekülün oluşturduğu DNA sarmalındaki belirli bir molekül serisini belirleme gerektiriyor. Daha sonra da genleri uygun sıralamaya koymak zorundalar. Bu haritaların genetik harita olarak adlandırılan türü, kromozomlarda aşağı yukarı eşit bir biçimde dağılmış olan binlerce işaretçi, yani kısa ve ayırt edilebilen DNA parçalarından oluşuyor. Bu harita, araştırmacıların iki işaretçi arasındaki bir genin yerini ayrıntılı bir biçimde tespit edilmelerine yardımcı oluyor.

Başka bir önemli adımsa, her bir kromozomun fiziksel harita olarak adlandırılan haritasının çıkarılması. Fiziksel haritalar da, bir kromozomun tamamındaki üst üste binmiş DNA parçalarından oluşuyor. Bu haritalar tamamlandığı zaman, araştırmacılar, genetik haritalar yardımıyla bir kromozomun belirli bir bölgesindeki bir genin yerini bulabilecekler.

Genom sıralamasının yapılması tamamlandıktan sonra, araştırmacıların odağı genleri bulmak olmaktan çıkıp, onları anlamaya çalışmak olacak. Genleri bulma işi, bilgisayarın veri tabanını taramaktan ibaret. Belki de bir sonraki adım, tüm kromozomları tekrar incelemek yerine, bu fiziksel haritaya

ait DNA'ların depolandığı dondurucudan o parçayı alıp üzerinde çalışmak olacak.

Boyu 1,70 m gelen insan DNA'sını araştırmak büyük bir proje olduğundan, farklı araştırma grupları farklı kromozomlar üzerinde çalışıyorlar. Aslında, bir kromozomun araştırılması da tek bir araştırma grubu için çok büyük bir iş; ve, bir defada bir çok araştırmacı bir kromozomun küçük bir bölümü üzerinde çalışıyor. Böylece, bir kromozom için oluşturulacak harita, farklı laboratuvarlardaki araştırmacıların, birbirleriyle bağı olmayan insanlardan topladıkları gen örneklerinden elde edilen bilgilerin birleştirilmesiyle sağlanıyor. Kromozomun bir ucundan öteki ucuna farklı genetik bölgelerin haritası çıkarılıyor ve bu bilgi tüm insan genomunun genetik haritasına ekleniyor.

Bu bilgilerin 21. yüzyılda da devam edecek olan analizinin, genlerin insan bedenini nasıl kontrol ettiği konusundaki bilgilerimizde devrim yaratacağı söyleniyor. Tanı koyma, tedavi, ve hatta hastalıkların önceden engellenmesi konularında yeni stratejiler geliştirilecek. Bu yolla belki de genetik hastalıkların, o hastalıktan sorumlu olan gendeki yanlışlığı düzelterek, anormal proteinini normal proteinle değiştirerek, ya da yanlış geni "kapatarak" tedavisi mümkün olabilecek.



İnsan genomunun fiziksel haritası tamamlandıktan sonra belki de araştırmacılar haritadan buldukları DNA'yı dondurucudan alarak ihtiyaç duyulan genin olduğu parçayı seçebilecekler.

Gen-Etik

Aslında genetik testlerin, gelecekte kalıtsal hastalıklara yakalanma riski olan insanlara gerekli danışmanlık hizmetleri, ve testin sonucu ne olursa olsun gelecekleriyle ilgili riskler konusunda bilgilendirme ve terapi hizmetleri verilirse anlamlı olacağı açık.

Genlerimizi tanımlayıp yerlerini bulabilmek etik açıdan sorumluluklar gerektiriyor. Söz gelimi, kimi hastalıklar için fonksiyonel olmayan genin belirlenmesinin yanı sıra, genin yol açtığı hastalık konusunda hiç bir şey yapılmıyorsa ne olacak? Örneğin, Huntington hastalığı böyle hastalıklardan. Huntington hastalığı için, uzun yıllardır hastalığı taşıma riski yüksek olan ailelerden gelen bireylerde, ileride hastalığın görülüp görülmeyeceğini ortaya koyan bir test var. Ancak, şimdiye kadar bu ailelerden çok az sayıda kişi kendisine testin uygulanmasını kabul etmiş. Peki, neden dersiniz? Çünkü, Huntington hastalığının tedavisi ve hastalığa yakalanmayı önleyici bir yöntem bulunmuyor. Bu nedenle de insanlar, tedavisi olmayan, ölümlü sonuçlanacak bir hastalığa yakalanacaklarını öğrenmek yerine, belirsizlikle yaşamayı tercih ediyorlar. Peki, sağlık sigortası şirketi ya da gelecekteki olası işvereni bireyin Huntington hastalığına yakalanma riskinin olduğunu öğrenirse ne olur dersiniz?

İnsan Genomu Projesi'nin bütçesinin % 5'i araştırmaların doğurabileceği etik, yasal ve sosyal konuların çözülmesine ayrılmış. Proje, araştırmaları sona ermeden önce sonuçlarının doğuracağı potansiyel etkilerin keşfedilmeye çalışıldığı ender projelerden biri olarak gösteriliyor. Fakat zaman ilerliyor, biyoteknoloji araştırmaları hızlanarak sürüyor, ve etik tartışmaları da büyüyor. Bugün yalnızca ABD'de, 1 200'den fazla biyoteknoloji firması bulunuyor ve insanlar üzerinde yapılan klinik deneyler aşamasına gelmiş 300 biyoteknolojik ilaç ve aşı var. Bu türden yüzlerce ilaç da geliştirilme aşamasında. İnsan Genomu Projesi de önceden belirlendiği gibi ilerliyor. İnsan genom haritasının önümüzdeki beş yıl içerisinde, hatta daha da kısa bir sürede tamamlanması bekleniyor.

Aslı Zülâl

Kaynaklar
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genemap99/>
<http://www.science.org.au/>
<http://www.ornl.gov/hgmis/about.html>
<http://www.nhgri.nih.gov/>
<http://www.accessexcellence.org/>