

Tamamlanan İlk Gen Dizilimi

Sitomegalovirüs, inek çiçek hastalığı ve çiçek hastalığı etmeni gibi bazı virüslerin kalıtsal yapıları tamamen belirlenmişti. Böyle bir çalışma, virüsler gibi hücre içinde yaşama özelliği taşımayan bakteriler üzerinde yapılmamıştı. Sonunda bu çalışma gerçekleşti ve *Haemophilus influenzae* adlı bir bakteri türünün DNA dizilişinin tamamı belirlendi.

Bu bakterinin üzerinde yapılan çalışmada bir yıldan kısa bir süre içerisinde tam başarı elde edilmesinin nedeni, projenin, yeni bilgisayar yazılımları ve donanımlarıyla desteklenmiş olması.

"Gelişigüzel dizilendirme stratejisi" adı verilen haritalama yönteminde, rastgele bir DNA parçacıkları kütüphanesi oluşturuluyor. Daha sonra, baz dizilişi belirlenen bu DNA parçacıkları dizi haline getiriliyor ve böylece, kalıtsal yapıyı oluşturan bazların tamamının dizilişi elde ediliyor. Bu işlemin uygulanmasında TIGR ASSEMBLER adlı bir yazılım kullanılmış.

Bu organizmanın sahip olduğu 1749 genin DNA dizisi üzerindeki yerlerinin tek tek belirlenmesinin yanında, genlerin yerleşimleri ve fonksiyonları da katalog haline getirildi. Bu muhteşem gelişme, gen fonksiyonlarının, hücre biyokimyasının ve moleküler biyolojinin anlaşılması konusunda çok etkili olacağı benziyor.

Haemophilus influenzae, insanda hastalık yapan (patojen) bir bakteri. Çocuklarda tekrarlayan kulak enfeksiyonlarına, en önemlisi de menenjitte neden olur. Bu projede, *H. influenzae*'nin hastalık yapmayan bir suşu kullanıldı. *H. influenzae*'nin haritalama için seçilmesinin nedeni, yaklaşık 1,8 milyon baz çifti içermesi (bu sayı bakteriler için tipiktir), guanin ve sitozin bazları toplamının bu sayının % 38'ini oluşturmaması (insandaki gibi) ve saflaştırılmış ırkının fiziksel bir haritasının bulunmamasıdır. Projede görev alan araştırmacılar, bilgisayarda, binlerce DNA parçacığını rastgele tarıyor ve sonra bazların dizilişini içeren parçacıkları tek tek üst üste koyuyorlar. Sonuçta dizinin tamamının belirlendiği bu işlem oldukça zahmetli. Rastgele dizilmiş farklı renklerde boncuklar içeren çok uzun bir

boncuk dizisi düşünün; her dört boncuk rastgele aralıklarla tekrarlanmış olsun. DNA dizisini belirleyen dört baz da (A [adenin], G [guanin], C [sitozin] ve T [timin]), bu boncuklar gibi dizilmektedir. Bu boncuk dizisi kırmızı ve siyah boncuklarla, yeşil ve mavi boncukların aralarından kesilse, uzunluğu ve renk sıralaması birbirinden farklı birçok parçacık elde edilir. Kesme noktaları düşünülerek, elde edilen bu parçacıkların renk sıralamaları birbiriyle tek

tek kıyaslandığında, dizinin parçalanmamış hali elde edilir. Bu işlem dizinin orijinal hali bilinmediğinde ve elde sadece parçacıklar bulunduğunda da yapılabilir.

Tıpkı yukarıda sözü edilen örnekte olduğu gibi, DNA da çeşitli bakterilerden elde edilen ve kesme

işlemini gerçekleştiren enzimler yardımıyla, rastgele uzunluktaki parçalar haline getirilir. Bu enzimlerin her biri, bu bazların dizilişleriyle oluşturulmuş belirli bir moleküler biçimi tanır. Bu büyük DNA parçalarının uçları, birbiri ardına dizilir. XXXX..... ve XXXXX şeklindeki iki parça,

XXXX..... olarak birleştirilir. Büyük parçalar enzimler yardımıyla daha küçük parçacıklara rastgele ayrılır, sonra her birinin baz dizilişi belirlenir, üst üste getirilir ve daha büyük parçalarla üst üste gelip gelmedikleri açısından kıyaslanırlar. Sonuçta da zincirin tümü belirlenir. Araştırmacılar, bu yöntem yerine, bakteri DNA'sının tamamını en baştan rastgele parçalayıp, çok sayıda DNA par-

çacığı elde ederek, her bir parçanın baz dizilişini belirledikten sonra, bu verileri bilgisayara yüklemeyi tercih ediyorlar. Bundan sonra, üst üste gelen parçacıkların belirlenmesi için bilgisayar, elde edilen verilerin tümünü tarar. Yani A, G, C, T bazlarının aynı doğrusal dizilişine sahip parçacıkları arar. Örneğin,

ATCG.....AAAA

GGGG.....ATCG parçacıkları,

ATCG.....AAAA

GGGG.....ATCG

şeklinde alt alta getirilir. Aynı dizilişi içeren parçacıklar aynı hizaya getirildiğinde, orijinal diziliş olan

GGGG.....ATCGAAAA elde edilir. Böylece gen dizilişinin tümü belirlenir.

Bu çalışmanın, organizmalar arasındaki evrimsel ilişkiler, bazı bakterilerin insana zarar verme sebepleri, yararlı enzimlerin belirlenmesi ve yeni antibiyotiklerin bulunması gibi konularda bilime birçok yönden katkısı olacak.

Öte yandan bu çalışma, yeni soruları da beraberinde getirdi. Örneğin, 1749 genden 700 kadarı bugüne kadar belirlenmiş genlerle ilişkili görünmüyor. Ayrıca, *H. influenzae*'nin enerji üretimi açısından önemli bazı enzimleri taşımadığı ilk kez görülüyor. Ama yine de, bu sorulara cevap bulmak, artık daha kolay olacak. Bütün genler bilindiğine göre, her bir gen tek tek çıkarılarak, diğer genlerle etkileşimi, büyüme ve metabolizma üzerindeki etkileri belirlenebilir. Her bir genin diğer genlerle ilişkisinin belirlenmesi bile, en azından bu bakteri için çok önemli bir bilgi birikimi sağlayacaktır.

H. influenzae haritalamasında kullanılan yeni yöntemler, insanın kalıtsal yapısının çözülmesi çalışmalarına da hız kazandıracak.

Bugünlerde, insanın kalıtsal yapısı üzerindeki haritalama çalışmalarına ek olarak *E. coli*, *B. subtilis*, *C. elegans* ve *Drosophila melanogaster* üzerinde de çalışmalar yapılıyor.

Bu haritalama çalışmalarının, hastalık yapan canlıların haritalanmasına da olanak sağlaması nedeniyle, birçok hastalığa çözüm getirmesi ve yeni aşılar geliştirilmesi yolunu açması bekleniyor.

Zuhal Özer

Kaynaklar
<http://outcast.gene.com/ee/WN/SU/hflu.html>
<http://falcon.cc.ukans.edu/~jbrown/bones.html>