

Genlerimizi Anlamak Yaşamımızı Değiştirecek mi?

Kalıtbilimin 21. yüzyıla damgasını vuracağı kesin gibi görünüyor. Henüz başındayız; ama daha şimdiden birçok kişi kalıtbilim alanındaki ilerlemelerin önümüzdeki yüzyılda insanlık için çok önemli açılımlar getireceği inancını taşıyor. Özellikle de İnsan Genom Projesi'nin birkaç yıl içinde tamamlanacağını duyurulmasından sonra, bilim dünyası daha da hareketlenmeye başladı. Bir heyecan dalgası dünyayı sardı. Heyecanlanan yalnızca bilim dünyası değil; birçok insan projenin olası sonuçlarını merak ediyor. Hastalıklar daha mı kolay tedavi edilecek? Tanı koymak kolaylaşacak mı? Hastalıkların ortaya çıkması önlenilecek mi? Kendi gen haritamızı tüm ayrıntılarıyla öğrenebilecek miyiz? Gen haritamızı öğrenmek ne işimize yarayacak? Projenin sonuçları, sağlık alanından başka alanları da etkileyecek mi? Yanıt bekleyen daha birçok soru var.

INSAN GENOM PROJESİ'nde neler yapıldı? Bu sorunun yanıtı çok basit: Hücrenin derinliklerine dalındı ve çekirdeğinin içine kadar girildi. Çekirdeğin içinde yer alan DNA'nın yapısında bulunan bazların dizilişi belirlendi. Bu bazların dizilişi vücudumuzun özelliklerini belirliyor. İşte, bu baz dizilişinde oluşan herhangi bir farklılık vücutta herhangi bir işlevin normal biçimiyle gerçekleşmesini engelleyebiliyor. Bu nedenle baz dizilişimizin belirlenmesi, vücudumuzun çalışma biçiminin

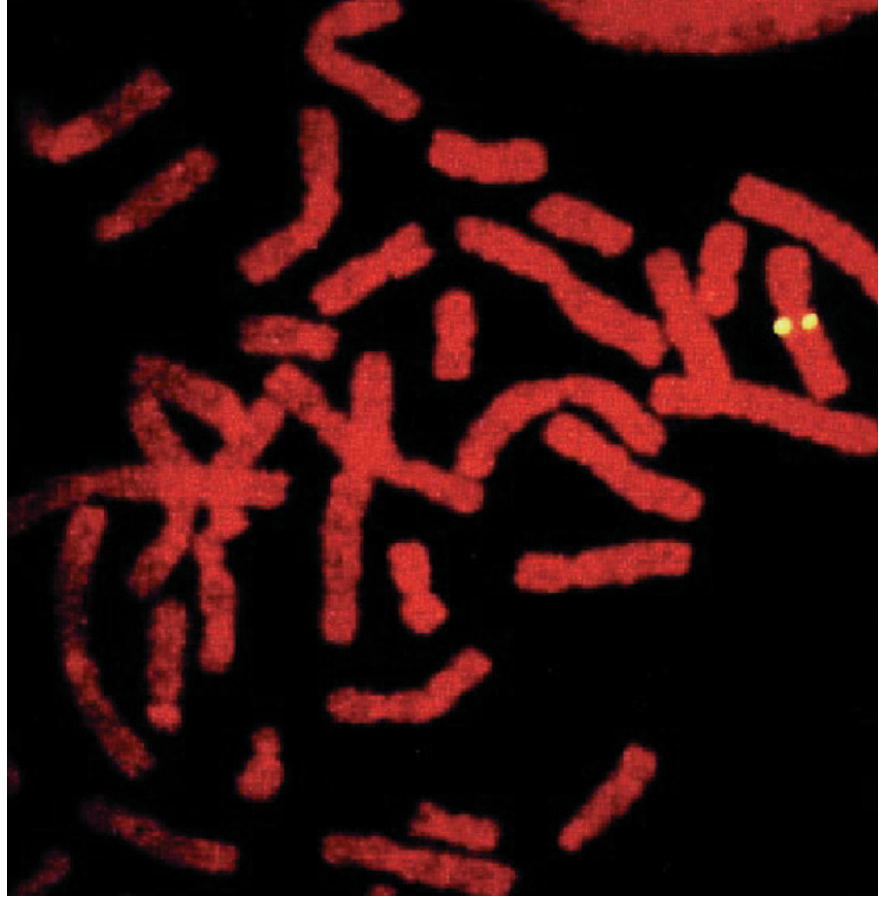
daha kolay anlaşılmasını sağlayacak. Vücudumuzun çalışma biçimi zaten bilinmiyor muydu diye düşünebilirsiniz. Gerçekten de insan vücudunun işleyişiyle ilgili çok bilgiye sahibiz; ama hepsi bu kadar değil. Vücuttaki hücrelerin işleyişiyle ilgili, moleküler düzeyde bilinmeyen birçok şey var. Bilinmesinin en çok yarar getireceği düşünülen konulardan biri de, baz dizilişlerinin vücudumuzun işleyişini moleküler düzeyde nasıl etkilediği. Özellikle kalıtsal hastalıklara

rın moleküler boyutlarının bilinmesinin, tanı, tedavi ve korunma bakımından tıp alanında çok yarar sağlayacağı düşünülüyor. Projenin insanlığa yarar sağlayacağı tek alan tıp değil kuşkusuz. Mikroorganizmaların genomları, çevresel etkenlerin insan üzerinde yaratabileceği tehlikeleri değerlendirme, biyoarkeoloji, antropoloji, evrim, insan göçleri, DNA'yla kimlik saptama, tarım ve hayvancılık gibi alanlarda da genom araştırmalarının etkisinin olacağına inanılıyor.



Sağlık, Mutluluk, Yazgı ve Kararlar...

İnsan Genom Projesi'nin en heyecan verici yönlerinden biri kalıtsal hastalıkların tanı ve tedavisine getireceği yenilikler olarak görülüyor. Projenin sonuçları yalnızca baz dizilişini içeriyor; ancak araştırmalar daha ilerletilirse sağlık alanında büyük adımlar atılabilir. Proje sağlık açısından büyük olanakları gündeme getiriyor. Araştırmaların sürdürülmesine bağlı olarak 10 yıl gibi çok yakın bir zaman içinde, insanlar daha hasta olmadan kanserin ve kalp hastalıklarının tedavisini olabilecekler. Kan hücrelerinden ya da yanak içindeki hücrelerden alınan DNA'nın incelenmesiyle, kalıtsal hastalıklarımızın olup olmadığı ortaya çıkabilecek. ABD'deki Whitehead Tıbbi Biyoloji Araştırma Enstitüsü'nden (Cambridge, Massachusetts) kalıttımbilimci David Altshuler, insanların kendi kalıtsal yapıları hakkında bilgi almalarının bir ölüm fermanını okumak değil, kullanabilecekleri bir bilgiye sahip olmak anlamına geldiğini söylüyor. Bunun, tıpkı kan basıncı ve kolesterol ölçümleri gibi değerlendirilmesi gereken bulgular olduğunu da sözlerine ekliyor. Ancak, özellikle tedavisiz hastalıkları olan kişilerin hastalıkla ilgili genleri taşıdıklarını bilmelerinin, onların yaşamsal kararlarını çok etkileyeceği gerçeği bazılarını kaygılandırıyor. Örneğin, tedavisi olmayan ve ilerleyen yaşla birlikte ortaya çı-



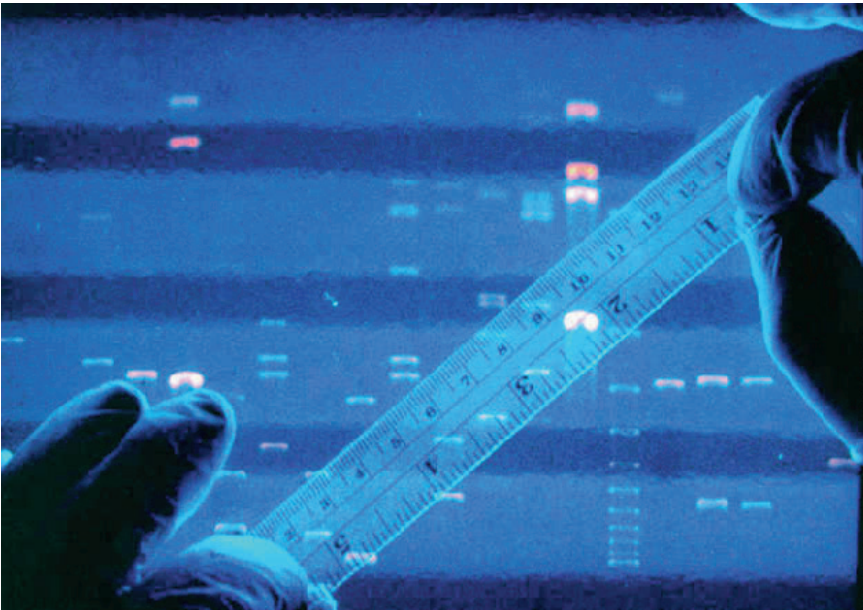
Sarı noktalar bir çift insan kromozomu üzerindeki kas genlerini gösteriyor.

kan nörolojik bir bozukluk olan Huntington hastalığını kalıtsal olarak taşıyan birisinin, bunu önceden bilmesinin olumsuz sonuçlara yol açması olası. İşte, bu gibi nedenlerle yeni bir danışmanlık alanı geliyor. Kalıtım danışmanlığı denen bu alanda uzmanlar hastalara danışmanlık yapıyorlar. Kalıtım danışmanları, insanlara kalıtsal yapılarıyla ilgili bulguların ne anlama geldiğini, bulguların onların yaşamını nasıl etkileyeceğini, seçimlerinin neler olabileceğini ve bu seçimlerine bağlı olarak ne gibi sonuçlar ortaya çıkabileceği konusunda

bilgi vererek yardım ediyorlar. Bu çalışma alanı henüz daha yaygınlaşmadı; ancak gelecekte yaygınlaşmasının kaçınılmaz olduğu da bir gerçek.

İnsanların kendi kalıtsal yapıları konusundaki bilgilerinin, bugün düşünebileceğimizin çok daha ötesinde ayrıntılandırılabilirliğini düşününler var. Kalıtım testlerinin sonuçlarının yalnızca kimlerin tehlikede olduğunu değil, bu tehlikelerin hangi uygulamalarla azaltılabileceğinin de bilinmesini sağlayacağı düşünülüyor. Örneğin, kalıtsal yapılarından elde edilen bilgilere bakılarak bir hastaya kalp hastalığı tehlikesini azaltmak için özel beslenme planı önerilirken, başka birine özel beslenme planının etki etmeyeceği düşünülmüş ve egzersiz ve kolesterol düşürücü bir ilaç verilebilecek. Aynı uygulama, ilaç kullanımıyla ilgili olarak da yapılabilecek. İlaçların hastalıklara iyi gelip gelmemesi de genlerimizin bize kazandırdığı özelliklerle belirleniyor. Bu bilgilere göre, bir ilacın yararlı olup olmayacağı ya da yan etkilerinin olup olmayacağı söylenebiliyor. Örneğin, ApoE ε4 adı verilen geni taşıyan Alzheimer hastalarının takrin denen ilaçtan yararlanma olasılıkları öteki hastalara göre daha düşük.

Belirli hücrelerde hangi genlerin etkin olduğunun bilinmesi de





önemli. Washington DC'deki Ulusal Kanser Enstitüsü'nden Louis Staudt, bu bilginin kanser tümörlerinin daha kolay sınıflandırılmasını sağlayacağını ileri sürüyor.

Kalıtsal yapının ortaya çıkarılması için yeni teknikler de geliştirilmiş. Bunlardan biri DNA çipleri. DNA çipleri, posta pulu büyüklüğünde bir özel cam parçasının üzerinde yer alan DNA iplikçiklerinden oluşuyor. Bu DNA iplikçikleri binlerce gen çeşidini içeriyor. Bir hastanın DNA'sı çipin üzerine koyulduğunda, bunlar uyumlu oldukları iplikçiklerin yanına gidiyorlar. Elektronik tarayıcılar birkaç saat içinde okuma yaparak her gen için evet ya da hayır yanıtını veriyor. Gelecekte yüksek tansiyon ya da şizofreni gibi birçok genin etkisiyle oluşan hastalıklar için özel çipler hazırlanabileceği düşünülüyor. Bu çiplerin her birinde bir hastalığa yol açan tüm bozuk genler yer alabilecek. Bu çipler geliştirilirse tanı koymak daha da kolaylaşacak.

Kimi hastalıklara tek bir gendeki hata yol açar, kimine de birkaç gendeki hata birlikte etki eder. Bugüne değin, yaklaşık 4000 hastalıktan 835'inin tek bir gendeki bozukluğun etkisiyle oluştuğu belirlenmiş. Tek bir gendeki bozukluğun etkisiyle oluşan hastalıkları incelemek bugünkü tekniklerle daha kolay; ancak bazı hastalıkların ortaya çıkıp çıkmayacağını belirlemek daha zor. Uz-

manlar, gelecekte, kalp hastalıkları, tip II diyabet (şeker hastalığı), kanser ve belki, karmaşık ruhsal bozukluklar olan şizofreni ve depresyon gibi yetişkinlikte ortaya çıkan hastalıkların da önceden belirlenebileceğini düşünüyorlar. Bu gibi hastalık-

larda, hastalığın ortaya çıkışını belirleyen tek etken genlerdeki bozukluklar değil. Çünkü, bu tip hastalıklar, hem genlerin hem de çevre koşullarının etkisiyle ortaya çıkabiliyor. Bir başka deyişle hastalığın ortaya çıkışında nasıl yaşadığımız da belirleyici oluyor. Bilim adamları, tüm bu nedenlerden ötürü, günümüzde daha çok tek gen etkisiyle oluşan hastalıkları inceleyebiliyorlar. Çok sayıda gen ya da çevre koşullarının etkisiyle oluşan hastalıklarda, genin gelecekte etkisini gösterip göstereceğini öngörmek çok zor. Örneğin, spondilartiritis ankiloza denen ve kalça ve omurgada eklem yangısı oluşumu biçiminde kendini gösteren bir hastalığın görüldüğü kişilerin % 95'inde HLAB geninin B27 tipi bulunuyor. Ancak, bu B27 genini taşıyan herkeste hastalık görülüyor. Bu nedenle, sözü geçen hastalıkta başka etkenlerin de etkili olabileceği düşünülüyor. Aynı biçimde, Alzheimer hastalığıyla ilişkili görünen genin bir çeşidini taşıyanların tümünde hastalık ortaya çıkmıyor. Kalıtsal hastalıklarla ilişkili görülen

DNA'larımızda Neden Hata Olur?

Bilim adamları, gençlerimizdeki bilgileri açığa çıkardıkça, DNA'larımızda birçok hatanın olduğunu da buldular. Neyse ki bu hataların çoğu bize zarar vermiyor. Bir insan hücresinde 46 kromozomun içine paketlenmiş, 3 milyar baz çifti içeren yaklaşık 190 cm uzunluğunda DNA bulunur. İnsan hücreleri yaşam süresince sürekli bölünerek çoğalır. Bir hücre bölünmeden önce, içindeki DNA miktarı iki katına çıkar. Bölünme tamamlanınca da her hücrede eski miktarında DNA bulunur.

Her birimiz anne babalarımızdan yüzlerce kalıtsal mütasyonu miras alırız. Bizim anne babalarımız da kendi anne babalarından alırlar. Bundan başka da hücrelerimizde bulunan DNA, yaşamımız boyunca yaklaşık 30 yeni mütasyon geçirir. Bu mütasyonlar, DNA'nın eşlenmesi, hücre bölünmesi ya da çoğunlukla çevrenin verdiği zararlar sonucunda oluşur. DNA parçacıkları kopabilir, kırılabilir ya da DNA dizisine yeni bir parça katılabilir. Mütasyonların çoğu, yalnızca bir geni yapmak için gereken bilgiyi içermeyen DNA kısımlarını etkiler, bu gibi durumlar sorun yaratmaz. Ancak, bir hücreyi belirli bir proteini yapmaya

yönlendiren DNA iletimini değiştiren bir mütasyon oluştuğunda sorun ortaya çıkar. DNA'nın yapısında yer alan dört kimyasal bazın (adenin, sitozin, guanin, timin) farklı dizilişleriyle iletiler yerine ulaşır.

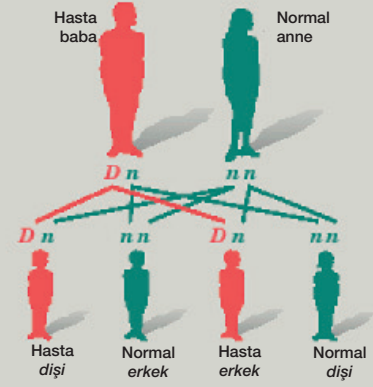
Canlı kalmak ve işlevleri sürdürmek için insan vücudunun her gün milyonlarca taze protein molekülüne gereksinimi vardır. Üstelik de 50 000 çeşit olan bu proteinler uygun zamanda, uygun yerde ve uygun miktarda sağlanmalıdır. Örneğin, kanımızda oksijen taşıyabilmemiz için hemoglobine, yabancı maddelerle savaşmak için antikorlara, gerilimle baş etmek için hormonlara, hareketleri, duyguları ve düşünceleri başlatmak için kimyasal ileti-

maddeleri olan nörotransmitterlere ve organların yapısına katılmak ya da kimyasal tepkimeleri hızlandırmak için çok çeşitli proteinlere gereksinim duyarız. DNA'daki bazların dizilişinin okunmasına bağlı olarak gerçekleşen gelişmenin çoğu, kalıtsal hataların incelenmesiyle elde edilmiştir.

Vücudumuzun yapıtaşları olan ve bize gereken 50 000 çeşit proteinin değişik miktarlarını doğru dizilişte yapabilmek için, hücrelerimiz sürekli ami-

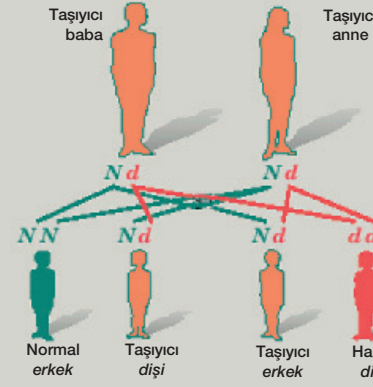


Kalıtsal Hastalıklar Kuşaktan Kuşağa Nasıl Aktarılıyor?



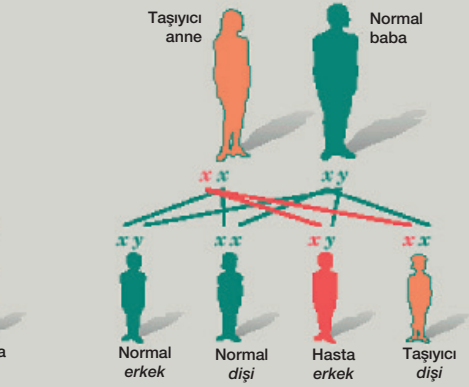
Baskın Hastalıklar: Yüzde Elli Şans

Anne babadan hasta olanı, tek bir hatalı gen (D) taşıyor. Bu gen, tamamlayıcısı olan normal gen üzerinde baskın. Her çocuğun hatalı geni alma ve hastalığa yakalanma riski % 50.



Çekinik Hastalıklar: Dörtte Bir Şans

Hem anne hem de baba tek bir hatalı gen (d) taşıyor; ancak, normal bir genin varlığı (N) onları koruyor. Çünkü, bu gen normal olmak için genellikle yeterli. Hastalığın ortaya çıkması için, genin iki kopyasının da hatalı olması gerekiyor. Çocukların anne babaları gibi taşıyıcı olma olasılıkları % 50. Hastalığı kendi çocuklarına aktarma olasılıkları % 25.



X-Kromozomuna Bağlı Hastalıklar:

Erkekler Risk Altında

X kromozomundaki bir genin kopyalarından birinin normal olması (yeşil x), normal olmak için yeterlidir. Her iki X kromozomundaki genlerden biri hatalı olan kadınlar, aynı genin öteki kromozomdaki normal kopyası sayesinde hasta olmazlar. Ancak, erkekler yalnızca bir X kromozomuna ve bir de Y kromozomuna sahip olduklarından hastalıktan korunma şansları yoktur. Hatalı geni taşıyan bir annenin erkek çocuklarından her birinin hatalı geni alma ve hastalığa yakalanma riski % 50'dir. Kız çocuklarının her birinin de annesi gibi taşıyıcı olma riski % 50 oranındadır.

genleri taşıyıp taşımadığımızı bilmek, bu gibi durumlarda pek işe yaramıyor. Örneğin, kimseye “42 yaşına geldiğinizde kalınbağırsak kanseri olacaksınız” demek olası görünmüyor. Çünkü, kalınbağırsak kanserine yol açacak gen mutasyonlarının

noasitleri birbirine bağlamakla meşguldür. Bu aminoasitlerin dizilişi de genler tarafından belirlenir. 1960'larda ortaya çıktığı gibi, genlerde yer alan her üç baz, işlevini birlikte görür. Bu baz gruplarının her biri belli bir aminoasitin şifresidir ya da aminoasitlerin birbirine bağlanmasıyla oluşan proteinlerin yapımının başlamasını ya da durmasını sağlarlar.

Yalnızca bir tek bazın bile hatalı olması yanlış aminoasitin oluşmasıyla sonuçlanır. Aminoasitlerde oluşan bir hata da aminoasitlerin yapısına katıldığı proteinin değişmesiyle sonuçlanır. Bir ya da iki bazın kaybolmasıysa her bir baz üçlüsünün yanlış okunmasıyla sonuçlanır. Bu okuma hataları, genellikle hücrelerin protein yapamamasına yol açar.

DNA'daki kalıtsal bilgiler proteinlere doğrudan aktarılmaz. DNA'daki bilgiler, RNA'da kopyalanır. RNA, gerçekte DNA'daki bilgiyi proteine aktaran bir araçtır. DNA hücre çekirdeğinin içinden hiç ayrılmaz; ancak kalıtsal bilgiyi RNA'ya aktarır. Bir proteinin yapımı için gereken tüm bilgiler DNA'da ayrı parçacıklar halinde vardır. Bu bilgiler hücre dışına çıkmadan önce birleştirilmelidir. İşte, bu birleştirme aşaması kalıtsal hastalıklar bakımından önem taşır, çünkü birçok kalıtsal hastalık birleştirme sırasındaki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkar.

Kimi kalıtsal hastalıklar daha yaygın, kimi daha ender olarak görülür. Bu durumu belirleyen etken, kromozomun büyüklüğüdür. Kromozomun büyük olması, herhangi bir yerinde hata olması olasılığını artırır.

bilinmesine karşın, bu mutasyonları taşıyan kişilerin yalnızca % 10'u hasta oluyor. Bundan başka, bir hastalığın ortaya çıkış olasılığını artırdığı halde, başka bir hastalığın ortaya çıkış olasılığını azaltan genler de var. Örneğin, bağışıklık sistemiyle ilgili DR2 genini taşıyanlarda multipl sklerozaya yakalanma olasılığı yüksekken, diyabet olma olasılığı düşüyor.

Kalıtsal hastalıklar, 1980'lerin sonuna kadar çok zaman alan bir yöntemle araştırılıyordu. Bilim adamları, özel işaretçilerden yararlanarak hastalıkların ortaya çıktığı aileler üzerinde incelemeler yapıyorlardı. Bu incelemelerin tamamlanması, gerçekten çok uzun sürelerde gerçekleştirilebiliyordu. İnsan Genom Projesi, olası 40 000-140 000 genin haritasının çıkarılması ve DNA'daki toplam 3 milyardan fazla baz çiftinin dizilişinin belirlenmesini içeren daha geniş ve daha ayrıntılı bir çalışma oldu. Proje, DNA teknolojilerinin gelişmesini ve yaygınlaşmasını büyük ölçüde hızlandırdı. Projenin ilk ve en önemli sonucu, kalıtsal hastalıkların nedenlerinin bulunmasında önemli bir hız artışı sağlamasıydı. Proje kapsamındaki çalışmalar yeni kalıtsal mekanizmaların açıklığa kavuşmasına da neden oldu. Tüm bu gelişmeler, tanı konusunda ilerlemeler ve hastalık-gen ilişkisinde daha ayrıntılı bulgular elde edilmesi sonuçlarını da doğurdu.

Kalıtsal hastalıkların varlığı genlerde belirlendikten sonra neler yapılabilir? Bununla ilgili çeşitli tedavi yöntemleri geliştiriliyor. Hekimler, ya genlere ya da genlerin etkilediği proteinlere müdahale edilebileceğini düşünüyorlar. Ancak, bu yöntemlerin kullanılabilirliği daha önce de belirtildiği gibi hastalığa özgü olarak belirleniyor. Örneğin, sistik fibroziste gen tedavisi uygulanmaya çalışılıyor. Sistik fibrozis, bir gende mutasyon oluşmasına bağlı olarak, gerekli bir proteinle ilgili bilgilerin yanlış verilmesi nedeniyle ortaya çıkıyor. Hastalıkta akciğerlerin iç yüzünü örten salgının yapımında rol oynayan protein üretilemediğinden, solunum güçlüğü oluşuyor ve yaşamsal tehlike başgösteriyor. Bu hastalarda hücrelere yeni DNA verilerek, genin protein yapımını doğru bir biçimde yönlendirmesi sağlanmaya çalışılıyor. Tedavide hastanın akciğer hücrelerine genin doğru kopyasını aktarabilmek için virüslerden yararlanılıyor. Bu amaçla kullanılan virüsler, insanda hastalık yapmıyor. Özel teknikler kullanılarak düzeltilmiş genler virüse veriliyor. Daha sonra, virüs hastanın burun deliklerinden içeri püskürtülüyor. Virüs, burnun iç yüzeyindeki ve akciğerlerdeki hücrelere giriyor. Virüsler hücre içinde yaşarlar ve girdikleri hücrenin tüm işlevini kendi kalıtsal şifreleri doğrultusunda değiştirerek kullanırlar. Bu özellikleri nedeniyle,



Bağışıklık sistemlerindeki yetersizlik nedeniyle enfeksiyondan korunması gereken bebeklere balon bebek denir. Son derece ender rastlanan bu hastalığı taşıyan bu çocuğa, Paris'in ünlü Necker Hastanesi'nde Dr. Alain Fisher ve arkadaşları tarafından gen tedavisi uygulanmış.

virüsler kendi kalıtsal şifrelerini girdikleri hücreye de aktarmış olurlar. Böylece hücrelere gereken proteini yapabilmek özelliği virüsler sayesinde kazandırılmış olur. Çok yeni olan bu tedavi yönteminin gerçekten iyi olup olmadığını söylemek için henüz çok erken. Gen tedavisi bugüne değin yalnızca başka hiçbir çare kalmamış olan gönüllü hastalarda denenmiş olduğundan, bu konu daha deneysel aşamada. Bu nedenle daha çok sayıda araştırma yapılması gerekiyor. Aynı zamanda gen tedavisinin her hastalık için uygulanamayacağını da bilmek gerekiyor. Gen tedavisinin uygulanabileceği hastalıklar, yalnızca tek bir gendeki bozuklukla ortaya çıkanlardır. Çok sayıda genin etkili olduğu hastalıklardaysa gen tedavisinin uygulanması olası görünmüyor. Gen tedavisinin kullanım alanının çok sınırlı olacağı düşüncesi, daha şimdiden tıp dünyasında egemen gibi görünüyor. Ancak, kalıtsal olmayan bazı sağlık sorunlarında da gen tedavisinden yararlanma olasılığı yüksek. Kırıklar ya da yaralanmalar gibi durumlarda da gen tedavisinin yapılabileceği düşünülüyor.

Bir başka gen tedavisi yöntemi daha var. Ancak, bu tedavi yönteminin tartışmaya yol açan yönleri olduğundan, bugün hiçbir ülkede insanlar üzerinde bu tip bir uygulama yapılmasına izin verilmiyor. Bu yöntemin yukarıda sözü edilenden farkı, tedavinin etkisinin kuşaktan kuşağa aktarılabilmesi için üreme hücreleri üzerinde yapılması. Bu yöntemde genler, daha henüz spermdeyken ya da yu-

murta hücresindeyken değiştiriliyor. Böylece bir bebek daha doğmadan kalıtsal yapısındaki bozukluk düzeltiliyor. Böyle bir uygulamanın sağlık açısından da istenmeyen sonuçları olabileceği konusunda da kaygılar var. Tartışmalı yönleri nedeniyle bu yöntemin uzun süreli etkileri araştırılmadan ve ahlaki yönleri iyice gözden geçirilmeden insanlar üzerinde uygulanması olası görünmüyor.

Gen tedavisi henüz deneysel aşamada; ancak genetik mühendisleri

Gen Tedavisi

Bir gende oluşan mutasyonlar bir hastalığa yol açıyorsa, hücrelere sağlıklı bir gen eklenerek tedavinin sağlanabileceği düşünülüyor. Her ne kadar bu yöntem kolay gibi görünse de büyük güçlükleri var.

Bilim adamları virüslerle hücrelerin ilişkisinden gen tedavisinde yararlanılabileceğini düşünüyorlar. Virüslerden yararlanarak, hücre içine girip normalde zayıf olan hücreleri desteklemeyi hedefliyorlar.

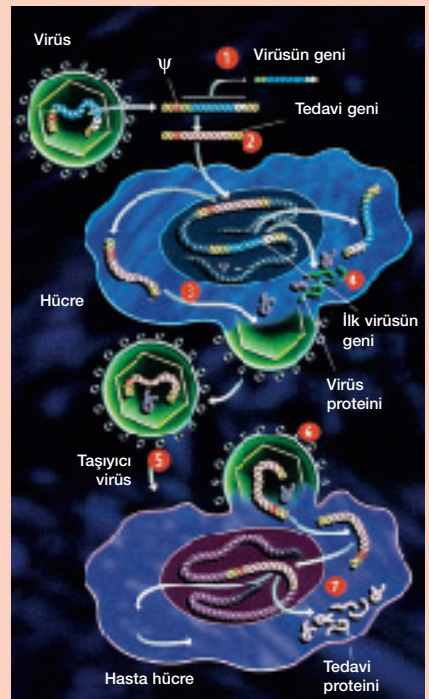
Bir virüsün genlerinin yerine, ψ genini korumak için, tedavide kullanılacak gen yerleştirilir. Bu virüs, ψ geninden yoksun yardımcı bir virüsün genlerini barındıran bir hücrenin içine yerleştirilir. Bu hücre tüm virüs proteinlerini üretir. Ancak, ψ olmadığı için, yardımcı virüs kendisini yenileyemez. Bu hücreye, ψ ile birlikte tedavi genini taşıyan virüs girer. Taşıyıcı virüs, hücrelerin içine tedavi genini de taşır; ancak, viral proteinleri yapacak genlerden yoksun olduğu için organizma içinde çoğalamaz. Hücre yalnızca tedavi proteinini yapar.

Ne yazık ki taşıyıcı virüsler, hedef dokuya ulaşmadan önce hücre savunma sistemini atlatır, bağışıklık sistemine zarar verir, organlar arasındaki dokusal engelleri, hedef hücrelerin zarlarını ve son olarak hücre çekirdeği zarını geçirir. Hedefe varıldığı çok seyrek görülür. Bu, nedenle bu işlem pek güven-

biyoteknolojik yöntemlerle yeni ilaçlar geliştiriyorlar. Örneğin, geçmişte diyabet hastalarının kullandığı insülinin üretimi için domuzlar ya da sığırklar kullanılıyordu. Bu durum, araştırmacılar insülin yapımından sorumlu geni klonlayarak insülin elde etmeyi bulana değin böyle sürdü. Genetik mühendislerinin kullandığı klonlama tekniklerinin ve öteki tekniklerin daha şimdiden çok sayıda yararı oldu. Tıbbi ürünlerin kaynakları arttı ve maliyeti düştü. Yeni ilaçlar geliştirildi. Geçmişte, hayvanlardan elde edilen ilaçlar hastalık taşıyabiliyordu. Genetik mühendislerinin özel olarak geliştirdikleri ilaçlarda bu tip tehlikelerin ortaya çıkma olasılığı azaldı. Günümüzde genetik mühendisliğinin özel teknikleriyle geliştirilen insan büyüme hormonu, geçmişte ancak yeni ölmüş insanlardan alınabiliyordu. Bu durum beraberinde büyük zorluklar getirdiği gibi, tartışmalı yönleri de çok oluyordu. Üstelik, bu hormonun ölümlerden alınması, başka hastalıkların taşınma olasılığını da artırıyordu. Yeni teknikler sayesinde, büyüme hormonu saf bir biçimde, büyük miktarlarda üretililebilir.

li değildir. Belki de, gen tedavisi geliştirilmeden önce ilaç tedavisi geliştirilebilir.

Bu hummalı çalışmalara karşın, birçok uzman gen tedavisinin 10-15 yıldan önce gelişimini tamamlayamayacağını düşünüyor.



Genlerdeki bozukluklar çoğu zaman protein yapımında aksaklıklar oluşturuyor. Bu nedenle, bir başka tedavi anlayışına göre, yapılamayan proteinler insan vücudu dışında elde edilip hazır olarak vücuda veriliyor. Böylece, protein ilaç olarak kullanılmış oluyor. Genlerdeki bilgilerden yararlanarak protein yapabilmek için bakterilerden yararlanılıyor. Kullanılacak genler, bakteri hücrelerine veriliyor. Böylece, bakterilerin istenilen proteinleri üretmeleri sağlanıyor. Elde edilen proteinler ilaç olarak kullanılıyor.

Sağlık alanında gerçekten de devrim niteliğinde birçok yenilik yaşanacak. Ancak, tüm bu yeniliklerden her hastanın yararlanıp yararlanamayacağına kuşkuyla bakılıyor. Çünkü, tüm bu testlerin, tanı ve tedavi yöntemlerinin çok pahalıya mal olacağı düşünülüyor. Sağlık alanındaki bu devrimlerin toplumsal sınıflar arasındaki farkları artırmasından da endişe ediliyor. Endişelerin en büyüğü de "Acaba, kalıtsal bir alt sınıf yaratılacak mı?" sorusunda şekilleniyor. Bir başka endişe de insanın kalıtsal yapısına bu denli müdahalede bulunmanın, insanlığın geleceğini etkileyebileceği.

Mikroorganizmaların Genomları

Mikroorganizmaların sayısı ve özellikleriyle ilgili ne kadar bilgi sa-



Bu kadın, ileri derecede bellek kaybıyla kendini gösteren ve kalıtsal bir hastalık olan Alzheimer hastası. Gen araştırmaları sayesinde bu hastalığın önceden belirlenip gelişiminin önlenmesi artık olanak dahilinde.

hibi olduğumuz konusunda iyimser bir öngörüye göre, henüz onların ancak binde birini tanımlamış durumdayız. İnsan Genom Projesi'nin sağladığı yeni olanaklar sayesinde, özellikle bakterileri daha iyi tanıyacağız. Genom projesinin ilk meyvelerinden biri de, 1994'te başlatılan yeni bir çalışma oldu. Mikrobiyal Genom Programı (MGP) denen çalışmanın kapsamında, enerji üretimi, zehirli atıkların azaltılma yöntemleri ve endüstriyel süreçlerde kullanılan bakterilerin kalıtsal yapıları inceleniyor. İnsan ve çevre sağlığı konusunda yararlı bilgiler ortaya koyacağından, bu çalışmaların ekonomiye de büyük katkısı olacağı düşünülüyor.

MGP'den elde edilen bilgilerin, fotosentezle ilgili sistemler, en zorlu

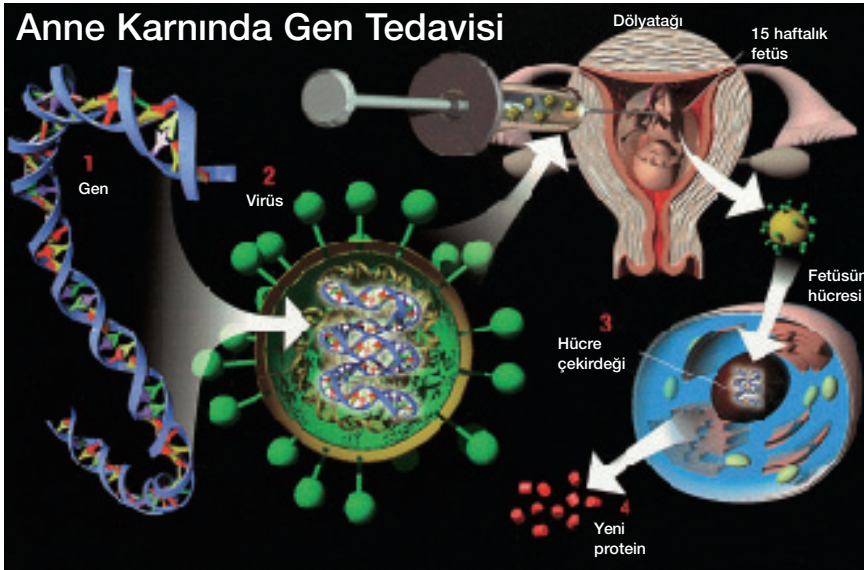
çevre koşullarına dayanabilen, yenilenebilir kaynaklar ve atıkları metabolik olarak değiştirebilen mikrobiyolojik sistemler gibi enerjiyle ilişkili yeni biyoteknolojilerin geliştirilmesini sağlayacağı da düşünülüyor. Tüm bu çalışmaların daha temiz bir çevre sağlayacak yan ürünler vermesi de bekleniyor. Endüstriyel süreçlerde maliyeti düşüren, yararlılığı artıran ve zehirli olmayan kimyasal maddelerle enzimlerin kullanılması bekleniyor. Ayrıca, mikroorganizmaların baz dizilişlerinin bulunmasının, bunların insanda hastalık yapan özelliklerinin de belirlenmesini sağlayacağı umuluyor.

Mikroorganizmaların baz dizilişlerinin belirlenmesi, yeryüzündeki canlılığın sınırları konusunda da bilgi verecek. Böylece, ekosistemler, çevresel değişikliklerin eğilimi, canlılar arasındaki etkileşimler ve evrim konusunda erişilmemiş bilgilere de erişilebilecek.

MGP kapsamında yapılacak olan tüm bu çalışmalar, yeni enerji kaynakları elde edilmesini, çevre kirliliği yapan maddelerin belirlenebilmesini, biyolojik ve kimyasal savaşa karşı korunmayı, ayrıca zehirli atıkların temizlenmesini sağlayacak.

Çevresel Tehlikeleri Değerlendirme

Zehirli maddeler ya da radyasyon gibi insan sağlığını tehdit eden etkenlere karşı zaman zaman savunmasız kalıyoruz. Bilim adamlarına göre, bu tip etkenlere karşı kimi in-



Üzerinde hâlâ tartışma olan bir konu da gen tedavisinin, doğumdan önce anne karnında yapıp yapılamayacağıyla ilgili.

Kalıtsal Hastalıklar Nasıl İyileştirilir?

İnsanda yaklaşık 4000 kalıtsal hastalık vardır. Bilim adamlarının gelecekte yapacakları uzun soluklu çalışmalarla bu hastalıkların tedavisinin yapılabileceği ya da hastalıkların etkisinin ortaya çıkmasının önleneceği düşünülüyor.

Ancak, bunun başarılabilmesi için şu üç önemli sorunun yanıtlanması gerekiyor:

* Hangi gendeki değişiklik hastalığın nedeni midir?

* Bu gen normalde hangi proteinlerin yapımını sağlar?

* Değişikliğe uğramış protein ya da gen değiştirilebilir mi ya da düzeltilebilir mi? Tüm bunların yapılabilmesi için iki farklı yaklaşım kullanılabilir. Araştırmacılar, ilk olarak değişikliğe uğrayan proteini bulabilirler. Daha sonra, bu proteinin şifresini taşıyan genin kromozom üzerindeki yerini belirlerler. Eğer bunu yapmak olası değilse ikinci yaklaşım olarak bir klonlama tekniğinden yararlanırlar. Bu tekniğe göre, ilk olarak geni, daha sonra proteini bulurlar. Gösterdiğimiz örnek ikinci yaklaşıma aittir.

Hangi Gende Hata Var?

1 Bu aile resmindeki çocuğun (mavi kutucuğun içindeki), tedavisi günümüzde olası olmayan kalıtsal bir hastalığı vardır. Bu hastalığa özgü bir tedavi ya da ailenin öteki çocuklarında koruyucu yöntemler geliştirmek isteyen bilim adamları, hastalığın nedeninin izini sürerler. Hastalığın nedeni hatalı bir genidir. Bilim adamları bu, hatalı geni bulmaya çalışırlar.

2 Bir kromozomun kopmuş bir parçası gibi çeşitli veriler, genin kromozom üzerindeki yerleşimini kabaca belli eder. Eğer böyle veriler yoksa araştırmacılar, hastalığın "işaretçilerini" bulmak için hastalığı taşıyan çocuğun DNA'sını ailesindeki öteki bireylerin DNA'sıyla karşılaştırırlar. Sonuç olarak hatalı geni hangi kromozomun taşıdığını bulurlar ve bilinen işaretçiler arasında genin genel yerleşimini belirlerler.



3 Sonuç: Bilim adamları, hastalığın sık görüldüğü ailelerde, işaretçilerin kalıtımını doğum öncesinde de izleyerek aynı zamanda, hastalığı tedavi edebilirler. Ayrıca, hatalı genin taşıyıcılarını da (açık mavi kutucuklarla gösterilenler) bulabilirler. Burada görülen ailede, bozuk geni hem annesinden hem babasından alan çocuklarda ortaya çıkan çekinik bir hastalık vardır.



4 Bilim adamları, yan yana duran işaretçiler arasındaki boşluklarda bulunan ve kaçışan DNA parçacıklarından bir zincir oluştururlar. Bu parçacıklardan biri, mutlaka hatalı geni içermelidir. Araştırmacılar, tüm kromozomlarda kaçışan DNA parçacıklarını belirlediklerinde, istedikleri her parçacığı veri bankalarından bulabilecekler.

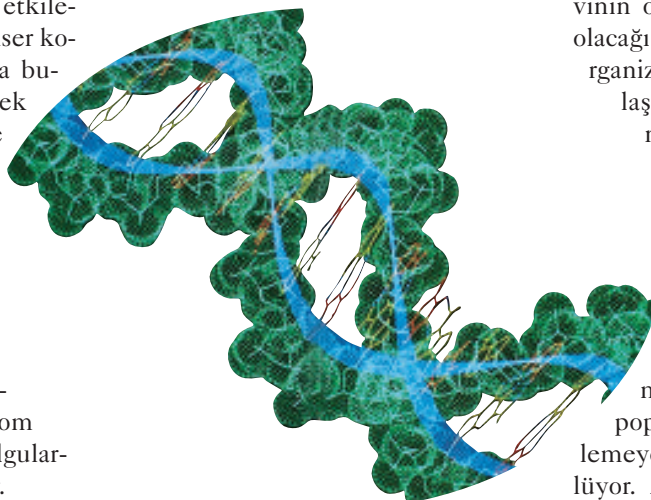
5 Hatalı geni bulmak için, bilim adamları her parçacığı çözümlererek normal DNA'dan farklı olup olmadığını anlamaya çalışırlar. Sonuç olarak hatalı geni bulurlar ve baz sırasındaki hatayı belirlerler. Sistik fibrozis hastalığına yol açan gendeki hata, toplam 250 000 DNA bazından üçünün çökmesiyle oluşur.

ATCATTGGTGT
Normal bir CF geninin dizilişi
ATCATCTTTGGTGT
Bazı harfler DNA iplikliğinin arkasında kalmıştır

sanlar daha dirençliken, kimileri daha zayıf kalabiliyor. Bunun nedeni olarak da insanın kalıtsal yapısındaki çeşitlilik gösteriliyor. İnsan genomunun anlaşılmasının, zehirli etkenlerin insanlara vereceği zararlar konusunda değerlendirmelere olanak sağlayacağı düşünülüyor. Radyasyona maruz kalma ve benzer başka etkenlerin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin anlaşılması, özellikle kanser konusundaki çalışmalara katkıda bulunacak. Düşük ya da yüksek dozda radyasyona ve kansere yol açan zehirli bileşiklere ya da kalıtsal yapıda mutasyonlar yapabilen kimyasal maddelere maruz kalmanın zararlarını değerlendirme; ayrıca kalıtım yoluyla kuşaktan kuşağa geçme olasılığı bulunan mutasyonların azaltılması açısından, İnsan Genom Projesi'nden elde edilen bulguların yararlanılması planlanıyor.

Biyoarkeoloji, Evrim, Antropoloji, Göçler...

İnsan genomunun çözülmesi, insanlığın ve canlılığın tarihine de ışık tutacak belki de. Daha şimdiden



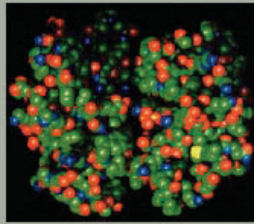
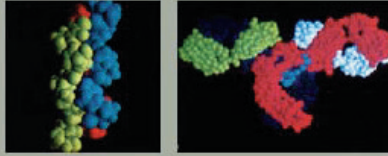
öteki canlı türleriyle olan benzerlikler ortaya çıkmaya başladı bile. Bu konuda birtakım karşılaştırmalı çalışmalar yapılıyor. Örneğin, insana özgü kimi hastalıkların ve özelliklerin incelenmesinde en çok yararlanılan hayvanlardan biri fareler. Bu tip karşılaştırmalı çalışmaların, henüz işlevleri bilinmeyen birçok genin işlevinin ortaya çıkmasına da yardımcı olacağı düşünülüyor. Farklı mikroorganizmaların genomlarının karşılaştırmalı olarak incelenmesinin, tüm canlılar arasındaki ilişkileri aydınlatacağı da düşünülüyor.

İnsan Genom Projesi'nden elde edilen sonuçların, kuşaktan kuşağa kalıtım yoluyla aktarılan mutasyonların incelenmesiyle evrime ışık tutacağı, farklı insan popülasyonlarının göçlerini incelemeye olanak sağlayacağı düşünülüyor. Ayrıca, özelliklerin kuşaktan

Hangi Proteini Yapıyor?

7 Bilim adamları, genlerdeki bazların dizilişi bilindiğinde, kalıtsal şifreyi kullanarak hangi aminoasitlerin proteinleri yaptıklarını bulurlar. Daha sonra, proteinin görevini bulmaya çalışırlar. Vücuttaki on binlerce proteinin her biri farklı işlevlere ve farklı biçimlere sahiptir. Onların farklılıklarıyla ilgili bilgiler genlerin şifrelerinde bulunur.

Bu modelde gösterilen kolajen denen proteinin uzun biçimi, onun hücrelere ve organlara yapısal destek vermesini sağlar.



Kırmızı kan hücrelerinin yapısında yer alan hemoglobinin, dolaşım yoluyla vücudun bütün bölümlerine oksijen taşıyıcıdır.



6 Sonuç: Bilim adamları, doğrudan hasta kişilere (mavi kutucukların içindekiler) ya da anne karnındaki bebeklere test uygulayarak hastalığın taşınıp taşınmadığını bulurlar. Yalnızca hastalığın görüldüğü aileyi değil, toplumdaki bireylerden, hatalı geni taşıdığı halde sağlıklı olanları da (açık mavi kutucukların içindekiler) belirleyebilirler. Hastalığın süreçlerini kültür hücrelerinde ve hayvanlarda izleyerek yeni tedaviler geliştirmeye çalışırlar.

Protein ya da Gen Değiştirilebilir mi?

10 Kalıtsal bozukluğu düzeltmek için, bilim adamları eksik ya da yetersiz miktarda olan proteini ya normal protein olarak ya da ilaçla vücuda verirler. Bu tip uygulamalar, ilk olarak kültür hücrelerinde, sonra hayvanlarda, daha sonra da insanlarda denir.

11 Bir başka seçenek de gen tedavisidir. Bazı bilim adamları, bozuk hücrelere, içine normal genleri aktardıkları virüsleri yerleştirirler. Bazılarıysa virüsleri kullanmazlar ya da DNA'yı doğrudan hücreye verirler. Kültür hücreleri üzerindeki deneyler başarılı olursa, önce laboratuvar hayvanlarında, sonra insanlarda uygulanır. Örneğin, bir hastanın kemikliği hücreleri dışarı alınıp, içine normal genler aktarıldıktan sonra tekrar hastaya geri verilir.

12 Sonuç: Bazı kalıtsal hastalıklar için tedaviler geliştiriliyor. İnsanların kalıtsal hastalıkları hep olacaktır; ancak gelecekte bu hastalıklardan korunma ve tedavi daha kolay gerçekleştirilecektir.

8 Hasta çocuğun hatalı geni, proteinin çok az üretilmesine mi ya da kusurlu olmasına mı ya da hiç üretilmemesine mi neden oluyor? Bilim adamlarının, proteinle ilgili bozukluğun neden hastalığa yol açtığını bulmaları gerekiyor.

9 Sonuç: Hastalığın mekanizması açıklığa kavuşturulduğunda, bilim adamları geni, proteini ya da her ikisini düzeltebilecek bir yaklaşım geliştirirler. Ender bulunan bir kalıtsal hastalığın anlaşılması bile daha yaygın ve sıradan hastalıkların anlaşılmasına da yardım eder.



kuşağa aktarılması ve erkeklerin göçlerine ışık tutması açısından Y kromozomunda oluşan mutasyonları, popülasyonların yaşını, tarihsel olayları açıklığa kavuşturmak için mutasyonların evrimini incelemeye de olanak sağlaması bekleniyor.

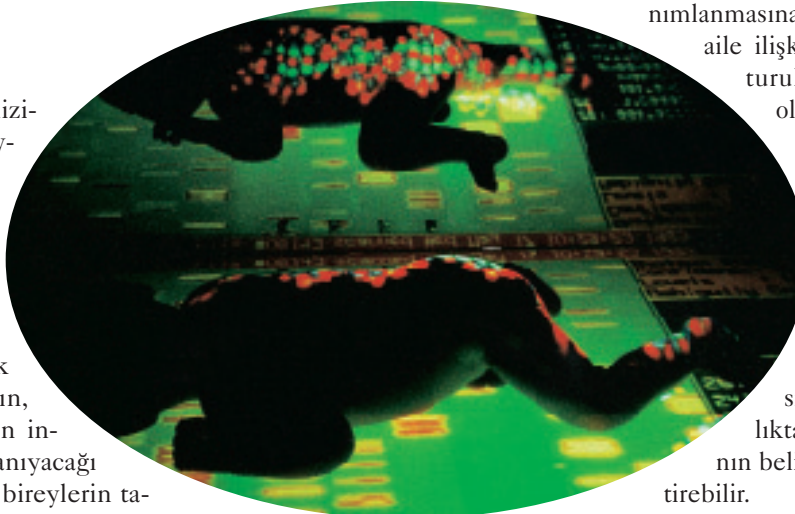
nımlanması daha kesin tekniklerle yapılabilecek. Bireyleri tanımlamak için, bu konuda çalışan bilim adamları 10 ayrı DNA bölgesini tararlar. Kişiden kişiye farklılık gösteren bu DNA bölgelerinden elde edilen veriler, o kişinin DNA'sı hakkında bilgi sağlar. Buna "DNA parmakızı" de

denir. Bir insanın, başka bir insanla aynı DNA parmakızını taşıma olasılığı çok düşüktür.

Kimlik tanımlamanın kolaylaşması nelerle olanak sağlayabilir? Suçluların olay yerinde bıraktıkları delillerin gerçek sahibini bulmaya, yanlış yere suçlanan kişilerin temize çıkarılmasına, suç ya da felaket kurbanlarının tanımlanmasına, babalığın ya da başka aile ilişkilerinin açıklığa kavuşturulmasına, tükenmekte olan ya da koruma altına alınmış türlerin tanımlanmasına, kirliliğe yol açan bakterilerin ya da başka canlı türlerinin tanımlanmasına, organ nakillerinde alıcı ve vericinin uyumunun belirlenmesine, tarım ve hayvancılıkta canlıların soyağaçlarının belirlenmesine kolaylık getirebilir.

Kimlik Tanımlama

Türe özgü DNA dizilişlerinin incelenmesiyle herhangi bir organizma tanımlanabilir. Ancak, bugünkü tekniklerle bu iş henüz kabaca yapılabiliyor. İnsan Genom Projesi'nin, daha büyük DNA parçacıklarının, hatta tüm bir genomun incelenmesine olanak tanıyacağı düşünülüyor. Böylece, bireylerin ta-





Tarım ve Hayvancılık

Canlı türlerinin genomlarının bilinmesi, daha güçlü, hastalıklara daha dirençli bitki ve hayvanların geliştirilmesini sağlayacak. Bu da tarım giderlerinin azalmasına ve daha besleyici ürünlerin elde edilmesine neden olacak. Genetik mühendisliği, günümüzde tarım ve hayvancılık alanında birçok uygulama alanına zaten sahip. Ancak, bu uygulamaların İnsan Genom Projesi'nin sonuçlarından sonra daha da artması bekleniyor. Tarım ve hayvancılıkta beklenenlerden bazılarını şöyle sıralayabiliriz: Hastalıklara, böceklere ve kuraklığa daha dirençli ürünlerin elde edilmesi, daha sağlıklı, daha üretken ve hastalıklara dayanıklı çiftlik hayvanlarının geliştirilmesi, daha besleyici ürünler üretilmesi, yiyeceklere eklenmiş yenilebilir aşıların geliştirilmesi.

Sıra Proteinlerde

İnsan Genom Projesi tamamlanmak üzere; ancak projenin tamamlanması tek başına yeterli değil. Çünkü genlerin insan vücudunda yaptığı işleri de çözümlmek gerekiyor. Bu nedenle, ardı arkası belki de hiç kesilmeyecek olan yeni projeler gerçekleştirilmeyi bekliyor. Bir sonraki adım daha şimdiden planlanıyor. Hatta projenin adı belirginleşmeye başladı bile: İnsan Proteom Projesi. Evet, bundan sonraki adım,

genlerin belirlediği proteinlerin tanımlanması. Çünkü, genlerdeki bilgiler proteinlerin yapısını sağlıyor. Proteinler, canlılık açısından çok önemli olan ve birçok yaşamsal olayın gerçekleşmesinde rol alan moleküllerdir. Bu moleküller, hücrelerin temel yapıtaşları olup hücreleri bir arada tutmaya yarayan özel bir yapıştırıcı gibidirler. Kimi zaman bir hormon, kimi zaman da bir enzim olarak vücudumuzda işlev görürler. Uzun sözün kısası, yaşamsal önemi olan tüm olaylarda proteinlerin parmağı bulunuyor. Proteinler, zaten inceleniyordu; ancak bu kez yapılacak olan, hangi genin ya da genlerin hangi proteinlerin yapısını sağladığını belirlemek. Böylece genlerle vücudun işleyişi arasındaki bağı kuracak olan bilgi köprüsü de tamamlanmış olacak. Bu, aynı zamanda yeni bir araştırma alanının da doğmasına neden oldu. Bu araştırma alanına bir ad da verildi: Proteomik (Proteomics). Proteomik, adını protein ve genom araştırmalarını kapsayan inceleme alanı olan genomikle (genomics) benzerlik kurarak alıyor. Proteomik konusundaki çalışmalar, insan vücudundaki tüm proteinlerin tanımlanıp çözümlenerek sınıflandırılmasını içeriyor. Önümüzdeki 10 yıl içinde yaklaşık 10 000 proteinin yapısının tanımlanacağı söyleniyor. Bu sayı, doğadaki tüm proteinlerin yalnızca çok küçük bir bölümünü oluşturuyor. Ancak, bilim adamları, bu kadarının tanımlanmasının bile biyoloji ve sağlık konularında çok önemli bir yer tutacağını düşünüyorlar.

İnsan Genom Projesi, yalnızca proteomik konusundaki çalışmaları doğurmadı. Başka alanların da gelişimine kapı açtı. Bu alanlardan biri de protein yapımı sırasında görev alan mRNA'larla (elçi RNA) ilgili. mRNA, DNA'daki kalıtsal bilgiyi kopyalayarak ribozoma gidip burada protein yapımının başlamasını sağlayan özel moleküllerdir. mRNA'nın yaptığı işe transkripsiyon denir. Transkripsiyonun sözlük anlamı kopyalamak. mRNA'nın DNA'dan aldığı kalıtsal şifreye transkriptom deniyor. İşte, bir grup araştırmacı da transkriptomları inceleyecek. Bu alana da transkriptomik adı verilmiş. İş bu kadarla da kalmayacak. Fenomik (fenotip

sözcüğünden türetilmiştir; fenotip bir genin gözlenebilen özelliklerini ifade eder), operomik (operasyon sözcüğünden türetilmiştir; operasyon sözcüğü hücreysel olaylarla ilgili olarak kullanıldığında, DNA'dan başlayıp RNA ve proteine değin gerçekleşen olayların işleyişini ifade eder) gibi yeni alanlar da gelişecek gibi görünüyor.

İnsan Genom Projesi, sınırları çok zorlayacağına benziyor.

Zuhal Özer
Elif Yılmaz

Kaynaklar

- Abbott, A. "Post-Genomic Challenge: Learning to Read Patterns of Protein Synthesis" *Nature*, 16 Aralık 1999.
- Lemonick, M. D. "The Genome is Mapped. Now What?" *Time*, 3 Temmuz 2000.
- Marchant, J. & Day, M. "...or Doom and Gloom?" *New Scientist*, 20 Mayıs 2000.
- "Proteomics, Transcriptomics: What's in a Name?" *Nature*, 16 Aralık 1999.
- "Potential Benefits of Human Genome Project Research" <http://www.ornl.gov/hgmis/project/benefits.html>
- "The Human Genome Project and the Future of Diagnostic, Treatment, and Prevention" <http://www.thelancet.com/newlancet/sub/supplements/vol354s1/body/article2.html>
- <http://www.hhmi.org/GeneticTrail/errors/>
- http://www.nhgri.nih.gov/Policy_and_publications/Maps_to_medicine/complete.html
- <http://www.bmj.com/cgi/content/full/314/7073/43>
- <http://www.ornl.gov/hgmis/publicat/genechoice/>