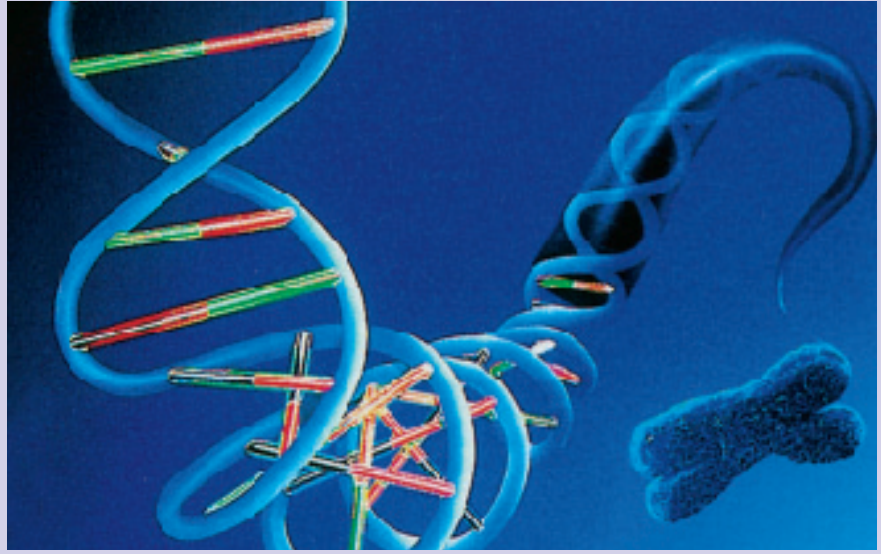


İnsan Genleri Nasıl Sayılır?

İnsan genlerinin sayısını yaklaşık olarak belirlemeye yönelik önceki çalışmalar, hücrel RNA'nın karmaşıklığını ölçmeye, DNA dizilerinin yeniden birleşme kinetiğine, CpG adalarının (en az 200 baz çifti uzunluğunda, guanin + sitozin bileşiminin yarıdan fazla olduğu DNA bölgeleri) saptanmasına, evrimsel gelişmenin kurallarına ya da cDNA dizilişlerinin genleri temsil ettiği varsayımına dayanıyordu. Bu yöntemlerden cDNA dizilişlerinin gen kabul edilmesi yöntemi en popüler yöntemlerden biridir. Wellcome Trust Genom Araştırmaları Enstitüsü'nden bir grupça da aynı yöntem incelemelerde temel alındı. Araştırmacılar, genlerin toplam sayısı konusundaki önerileri için genellikle kamuya açık cDNA dizilişi veritabanlarından yararlandılar. Yararsız dizilimleri ayıklamak amacıyla cDNA dizilimlerini kümelen-diren araştırmacılar, inceleme sürecinde belki de hata sonucu oluşmuş tekrarlanmayan dizilimleri dikkate almadılar. Daha sonra da bilinen genleri temsil edebilecek kümelenmiş dizilimlerin oranını tahmin ettiler. Bu grup, 120 000 ile 140 000 arasında insan geni bulunduğu görüşünde.

Philip Green ile Jean Weissenbach tarafından yönetilen gruplara, alternatif süreçler sonucunda bambaşka sonuçlara ulaşıldı. Araştırmacılar, protein kodlayan gen sayısının yaklaşık olarak 35 000 olduğunu varsayıyorlar. Green ve ekibi, bir solucan türü olan *Caenorhabditis elegans*'in genomuna uygulanan yöntemin bir benzerini kullanmış. Bu yaklaşım, genomdan küçük, ancak homojen bir grup genin alınıp, rastgele seçilmiş yararsız ve eksik dizilimler içeren daha büyük bir kontrol örneğiyle karşılaştırılması temeline dayanıyor. Araştırmacılar, birinci set için, 22. kromozoma ait dizilimi tamamlanmış genler, ya da GenBank veritabanından normal uzunluğa yakın (elçi) mRNA dizilimleri kullandılar. Bu setlerin, kümelenmiş EST (işlevi tanımlanmış DNA dizilim biçimleri) diziliş setleriyle karşılaştırılmasıysa insan genomunda yaklaşık 34 000 – 35 000 gen bulunduğu sonucunu veriyor.

Weissenbach ve ekibiye, insan genomuyla ilgili öngörüler için kirpibalı-



ğının gen dizilimini incelediler. Klonlanmış bakterilerle çoğaltılan ve kirpibalığının gen havuzunun yaklaşık üçte birini oluşturan genler üzerinde yaptıkları araştırmaları insan gen dizilimine uygulayan ekip, insan geni toplam sayısı için 34 000 tavanını belirledi.

Balonu Patlatmak

İlke olarak, Green ile Weissenbach'ın tahminleri, gen sayısının olduğundan daha düşük çıkması gibi sapmalara yol açabilir. Ancak bu sapmalar farklı yöntemlerden kaynaklandıklarından tahminlerin çok hatalı çıkması olasılığı düşük görünüyor. 21. ile 22. kromozoma dayalı 40 000 ve 45 000 gibi tahminler daha olası görünüyor. Evrim sürecinde memelilerin, çok hücreli omurgasızlardan ayrılmalardan sonra genomları iki kez iki katına çıktığından, toplam gen sayısının 60 000'i aşması pek olası değil. O halde EST verilerine dayalı hesaplamalar neden bu kadar yüksek rakamlarla sonuçlandı?

Bu bulguların özünde tanımlama ve tanımadaki farklılıklar yatıyor. Gen nasıl tanımlanır ve tanınır? Klasik genetiğe göre, genler, bir fenotipin ortaya çıkmasından sorumlu kalıtsal birimlerdir. Kimi durumlarda bu ilişki her ne kadar düzenleyici birimlerin ya da başka kodlama yapmayan başka DNA birimlerinin mutasyonundan gelse de, çoğu durumlarda protein kodlayan DNA dizilişlerin mutasyonu ile eşan-

lamlıdır. Her ne kadar dizilim başına ücret politikası herhangi bir kopyanın herhangi bir kopyayı gen olarak tanımlama genel eğilimini körükliyorsa da, klasik genetik tanımlanan genle ilgili bir işlevi de kanıt olarak görmek istiyor. Burada özellikle önem taşıyan bir nokta da, henüz tam olarak belirlenememiş olmakla birlikte, herhangi bir hücrede bu çalışmaların ortaya koyar görüldüğü "işlevsiz" bölümler. Başka bir deyişle, ayrıştırılabilen kopyaların ne kadarlık bir bölümünün anlamlı bir işleve sahip olduğu henüz bilinmiyor. Bu da, insan gen haritası taslağını, EST listelerinde gösterilmemiş protein kodlayan dizilimlerin aranabileceği bir altın madeni haline getiriyor.

Bunlardan anlaşılıyor ki, insan genomunun dizilişindeki genleri çözümlemek zaman alacak. Dahası, karşılaştırmalı bir yaklaşımın birçok getirisi var. Bunun ardındaki hedef, genlerin işleyiş düzenini yeterince anlayabilmek. Değişik türlerin kodlama yapmayan dizilimlerini karşılaştırabilme yetisi, insan genomu için bir işlev çerçevesi elde edebilme hedefini hızlandırabilecek. Kuşku yok ki evrim burada bize bir bilgisayar algoritmasının sağlayabileceğinden çok daha güçlü ve öğretici. Artan sayıda türün genomlarını karşılaştırabilme yetisi öyle anlaşılıyor ki "bilgisayar biyolojisini" gerçek bir bilim haline dönüştürecek.

Aparicio, S., "How to Count... Human Genes", *Nature*, v. 25, no 2, pp 129-130
Aysegül Yılmaz Güneç