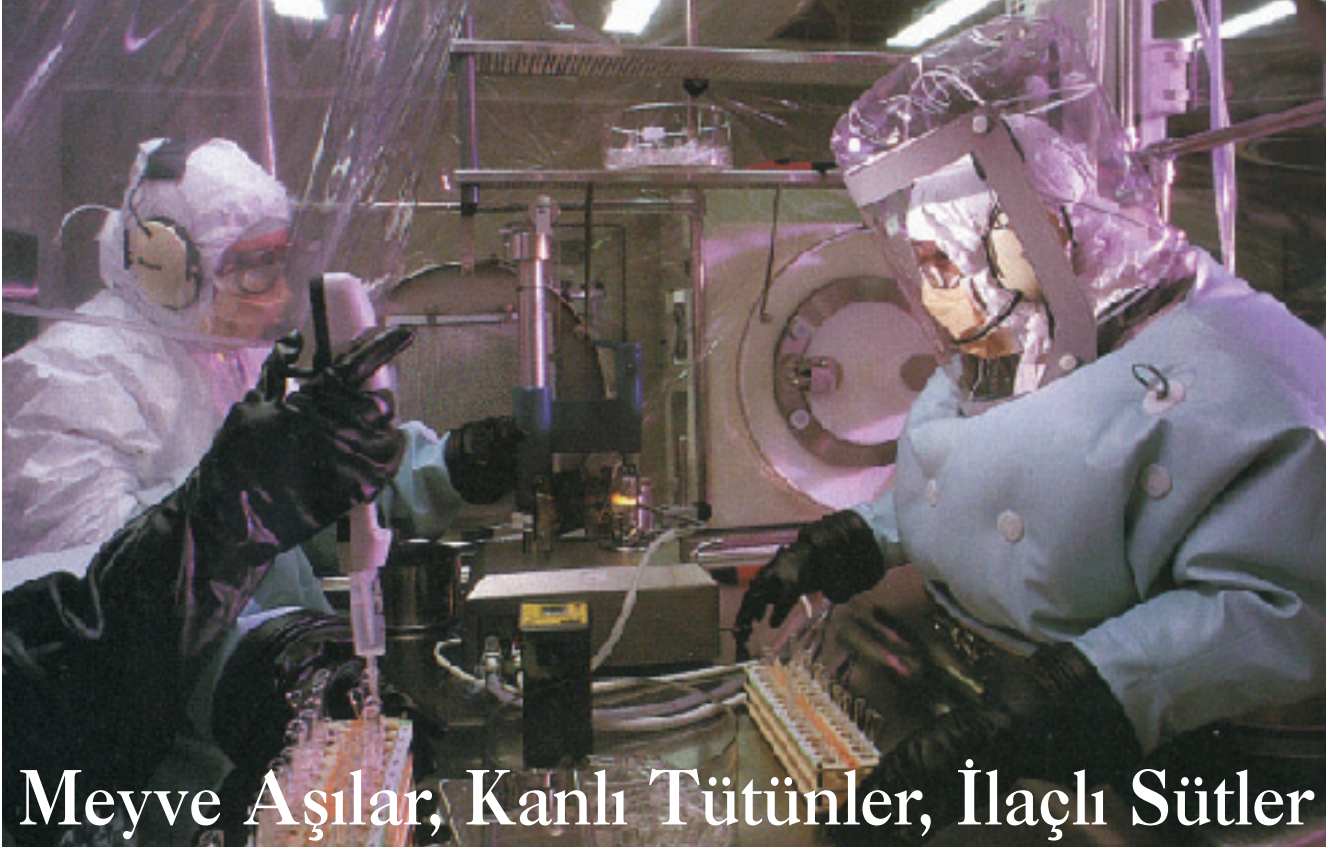




Meyve Aşılar, Kanlı Tütünler, İlaçlı Sütler Genetik Mühendisliği

Herhangi bir bilim dalındaki ilerleme, o dala ilgili araştırma alanını geliştirecek ve daha karmaşık deneylerin yapılabilmesini sağlayacak teknik ve yöntemlerin bulunmasına bağlıdır. İşte geçtiğimiz 20 yıl içinde bunun tipik bir örneğini genetik mühendisliğinin hayret verici gelişiminde gördük. Yakın geçmişe değin genetik mühendisliği, biyolojik bilimlerin pek çok dalından sadece biriydi, oysa çok kısa bir sürede, genlerin izole edilebilmesi, tür içinde ya da türler arasında transfer yapılabilmesi sayesinde, bilimsel araştırmaların en hızlı ilerleyen alanı oldu. Bu alan öylesine hızlı gelişti ki, şu anda dünyanın birçok yerindeki laboratuvarlarda herhangi bir canlıdan, istenilen genin izolasyonu, bu genin baz dizilimi ve işlevinin belirlenmesi sıradan işlemler haline geldi. Ürünleri ve uygulamaları topluma inmeye başlayan bu teknolojiyle ilgili olarak neredeyse hemen her hafta yeni bir buluşla karşılaşırız. Tabağımızda genetik olarak değiştirilmiş bir yemek, tarlalarda değiştirilmiş ürünler görebilir, hatta vücudumuzda bir domuz kalbi bile taşıyor olabiliriz. İşte bu nedenle genetik mühendisliği yalnızca bilim adamlarını değil, toplumu oluşturan bütün bireyleri ilgilendiriyor. İnsanlığa sunduğu yeni olanaklar kadar, bunların yol açtığı etik tartışmalarla da ilgi uyandırıyor.

DNA'nın yapısı ve taşıdığı genetik kod çözüldüğünde, pek çok derin biyolojik sırrın DNA'nın baz diziliminde saklı olduğu anlaşıldı. Bunun üzerine bilim adamları hücrelere yeni kimyasal maddeleri ürettirebilme, yararlı işler yaptırabilme, ya da canlıya yeni karakterler kazandırmayı düşündüler. Bunun için, genlerde taşınan bilgileri değiştirmenin yollarını aramaya başladılar. Bu arayışların sonucunda da modern genetik mühendisliği, hücrenin taşıdığı genetik bilgilerle oynayıp, bunları bir hücreden diğerine aktarabilme bilimi, ortaya çıktı.

Bu bilim dalını adlandırmak için sıklıkla "genetik mühendisliği" terimi kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, gen

manipülasyonu, gen klonlaması, rekombinant DNA teknolojisi, genetik modifikasyon, ve yeni genetik gibi başka terimlere de yer verilmekte.

Aslında genetik mühendisliği yeni sayılmaz. Bunun çok daha basit hali, çok eski zamanlardan beri yapılmaktadır. İnsanoğlu çiftçilik yapmaya başladığında, ürünleri bakteri ya da virüs enfeksiyonları nedeniyle zarar gördü, böceklerin saldırısına uğradı, kurtlar tarafından yendi, yabani otlarca boğuldu. Ayrıca kestirilemeyen kötü hava koşulları yüzünden zarar gördü. Bunun üzerine çevresel etkenlere daha dayanıklı bitkiler ya da hayvanlar seçilip çiftleştirilerek, bu problemlerin pek çoğunun üstesinden gelindi. Bu gözlemler ve

deneyimler sonucunda da, kuşaklar boyunca bazı genetik özellikler, dış görünüş temel alınarak, seçilmiş ve geliştirilmiş oldu. Ama artık günümüzde genetik mühendisliği sayesinde, eski yöntemlerde olduğu gibi sadece benzer türlerin karakterleri değil, farklı canlılardan alınacak karakterler de kullanılabilirdi için, bitki ve hayvan ıslahı çok daha kısa sürede ve çok daha etkili bir biçimde yapılabilir.

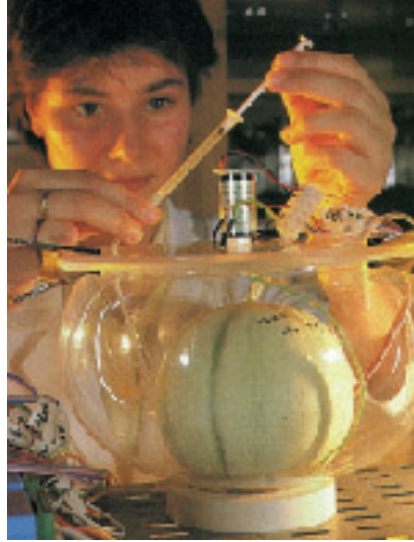
Genetik mühendisliğinin bitkiler üzerinde halen kullanılmakta olan ya da geliştirilmeye çalışılan pek çok uygulaması vardır. Bunlardan biri, bitkileri böcek ve hastalıklara karşı dirençli kılmaya yöneliktir. Böcekler tarımla uğraşanlar için çok önemli bir sorundur.

Dünya genelinde tarım bitkilerinin 1/3'ünü yok etmekte olan böceklerle savaşmak için genellikle kimyasal ilaçlar kullanılmaktadır; ama bunlar hem doğrudan doğruya insanlar için önemli sağlık sorunları yaratabilmekte, hem de çevreyi ve su kaynaklarını kirletmektedir. Öte yandan böceklerin bunlara direnç kazanması da başka bir sorun. İşte bu noktada genetik mühendisliği soruna çözüm getirmektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada, domates bitkisine, yapraklarını yiyen böceklerden korunmasını sağlayabilecek yabancı bir protein başarıyla üretilmiştir. Bu proteini, bir toprak mikroorganizması olan *Bacillus thuringiensis* doğal olarak üretmektedir. Çalışmada bu proteini kodlayan gen mikroptan çıkarılıp, domatesin genlerine eklenmiş ve bitkinin bu proteini yapraklarında kendiliğinden üretmesi sağlanmıştır. Böylece, kimyasal ilaçlamaya gerek kalmadan, böcek bitkinin yaprağını yemeye başladığında bu protein yüzünden ölmektedir. Öte yandan, genetik olarak değiştirilip böceklerle karşı dirençli hale getirilen tarım bitkilerinin iki riski olabilir. Bu bitkiler o kadar başarılı olurlar ki, geniş bir alana yayılıp bölgenin doğal ekolojisini bozabilirler. Ayrıca, değiştirilen DNA zararlı yabancı otlara da geçebilir.

Aynı şekilde hastalıklara karşı korunma işi de gerçekleştirilmiştir. "Tobacco mosaic virus" (TMV) olarak bilinen virüs, önemli tarım bitkilerine girerek yapraklarını soldurup, ölümlerine yol açar. Araştırmacılar yine domates bitkisini model olarak kullanmış ve bu virüsün yol açtığı hastalığa karşı koruma sağlayacak yabancı bir geni bitkiye aktarmışlardır. Şimdi bu yöntemin öteki viral bitki hastalıklarına karşı



Araştırmanın meyveleri: Muz aşılari çocukları pek çok hastalaktan koruyabilecek. Genetik olarak değiştirilen muzlar, gelişmekte olan ülkelerde çocukları ölümcül hastalıklardan korumak için ucuz bir yol sağlayabilecek. Ciba-Geigy firması tarafından üretilen mısırlar, taşıdıkları genler sayesinde hem zararlı otları yok etmek için kullanılan bir ilaca, hem de böceklerle karşı dirençli hale getirilmiş. Karnabaharlar bir gün toprakları temizleyebilecek. Araştırmacılar topraktan metalleri daha ucuz ve daha temiz bir şekilde çıkarabilecek bitkiler tasarlamayı umuyorlar.



Bitkilere çeşitli amaçlarla yabancı genler sokulabiliyor. Bu sayede bitkilere böcek ve ilaçlara karşı direnç kazandırmak ya da bozulmadan saklanabilecekleri süreyi arttırmak mümkün olduğu gibi, genetik olarak değiştirilen bitkiler, önemli kimyasal maddeler üretmek için fabrika olarak da kullanılabilir. Bitkiye gen nakledilmesinin farklı aşamaları (sağda). Kotiledon kültürü, kromozomlarında yabancı genleri taşıyan filizler, köklendirilen bitkiler ve çiçek açan bitkiler.

kullanılması yolunda çalışmalar yapılmaktadır.

Yeni teknolojinin bir başka uygulamasını, bitkilerin besin değerlerinin arttırılması çalışmalarında görüyoruz. Örneğin, yapılan araştırmalarda, diyetinde bolca kükürt bulunan koyunların yünlerinin daha kaliteli olduğu bulunmuş. Bilim adamları da koyunları kükürt açısından daha zengin otlarla otlatmanın ekonomik olacağını düşünerek, bu otlara kükürtçe zengin proteinler üretme çalışmalarına başlamışlar.

Genetik mühendisliği sayesinde, bitkilerin kötü iklim koşullarına da



uyum sağlamaları olanaklı hale gelebiliyor. Çiftçilerin iyi bildiği gibi havuç bitkisi soğuk havalarda da hayatta kalabilir. Bunun nedeni, az sayıda diğer bazı bitki ve hayvanlarda olduğu gibi, havucun da bir antifriz proteinini üretmesidir. Bu özel protein, küçük buz kristalleriyle etkileşip, bunların büyümesini engelleyebiliyor. Eğer bu protein bulunmazsa buz kristalleri çok büyüyüp, hücre duvarına zarar vererek hücrelerin ölmesine yol açar. Kısa bir süre önce İngiliz ve Amerikalı bilim adamları havuçtaki bu antifriz proteinini kodlayan geni buldular. Buldukları bu geni, normalde soğukta yaşayamayan bir bitkiye aktardılar. Böylece bu bitkinin soğukta da yaşayabilmesini sağladılar. Bu sonuç, ekonomik açıdan değerli olan bitkileri genetik olarak değiştirerek, onların soğuk yerlerde de üreyebilmelerini sağlayacak olanağı yarattı.

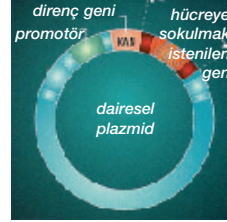
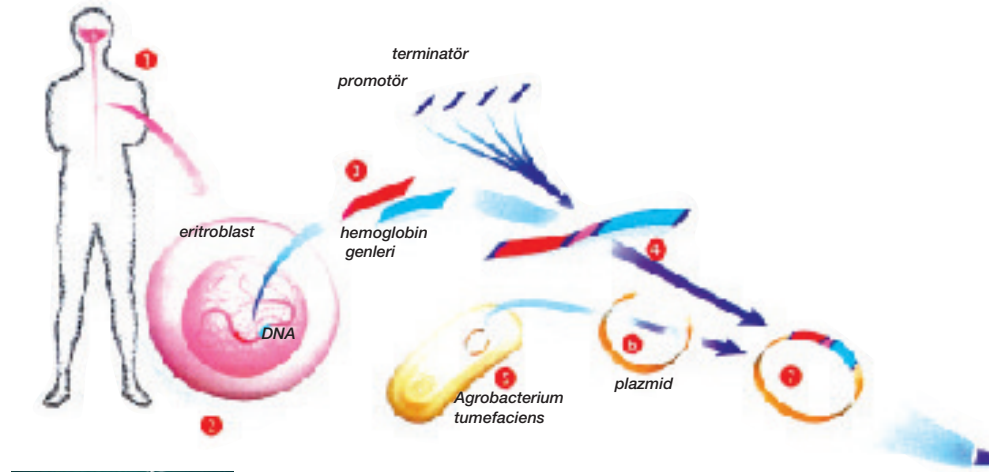
Bitkilerle ilgili ilginç bir araştırma da kahve bitkisinde rastlıyoruz. Bilindiği gibi kahve, petrol ve değerli metallerden sonra dünyanın en değerli üçüncü maddesi. Kahve üreticilerini mutlu kılan bu durum, son zamanlarda insanların kafeinsiz kahve tercihlerinin artması üzerine biraz değişti. Neredeyse % 25'e varan bu talebi kimyasal yöntemler kullanarak gerçekleştirmek

oldukça pahalı bir işlem. Bunun üzerine Hawaii’li araştırmacılar, çok daha az kafein içeren kahve bitkilerini laboratuvarında üretmeyi başardılar. Bu yeni kahve bitkisinde, yapılan genetik değişiklikler sonucunda bitkinin kafein yapımında işlevi olan bir enzim etkisiz hale getiriliyor ve bunun sonucunda da bitki normalde yapabildiğinin sadece %2’si kadar kafein üretebiliyor.

Besin olarak kullanılacak ve genetik olarak değiştirilmiş bitkiler bazı riskler de taşıyabilir. Bazı araştırmacılara göre bu şekilde değiştirilmiş bir besin çok fazla tüketildiği zaman, insanlar belki de bazı antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilirler. Değiştirilen genleri izleyebilmek için bazı işaret genleri kullanılır. Bunların en sık kullanılanları, organizmayı bir antibiyotiğe karşı dirençli kılacak antibiyotik direnç genleridir. İşte bu genleri taşıyan besinlerden çok miktarda yendiği zaman, antibiyotik dirençliliği sindirim sistemindeki bakterilere de geçebilir.

Bitkilerde genetik mühendisliği sadece ıslah ya da istenilen özellikte besinler elde etmek amacıyla yapılmıyor. Bu teknoloji sayesinde bitkiler bir fabrika gibi kullanılarak, bunlara çeşitli kimyasal maddeler ya da ilaç sanayii için önemli hammaddeler de ürettirilebiliyor. Örneğin, Texas’daki Prodigen firması, besin yerine endüstriyel maddeler üretebilen bitkiler yaratmaya çalışıyor. Bunlardan biri "avidin" adı verilen ve tanı amacıyla sıkça kullanılan bir proteini üretebilen mısır bitkisi. Normalde avidin, tavuk yumurtası akından elde edilir. Peki, madem üretebildiği bir kaynak var, o zaman bu iş neden mısra yaptırılıyor, diye düşünüyorsanız hemen açıklayalım. Mısır kullanıldığında, sadece 1 kg mısır proteinden 200 – 300 mg avidin elde edilebilir; oysa aynı miktara ulaşabilmek için 1 ton yumurta akı gerekmektedir. Bu durumda bu işi mısra yaptırmak hem daha ucuzdur, hem de daha az zaman gerektirir.

Bir başka ilginç örnek de Fransa’dan. Fransız araştırmacılar tütün bitkisine hemoglobin ürettirmeyi başardılar. Böylece insan ömrünü kısaltan bu bitki, belki de bundan sonra insan ömrünü uzatabilecek. Hemoglobin, kırmızı kan hücrelerinde bulunan ve akciğerdeki oksijeni canlının öteki dokularına taşımakla görevli bir proteindir.

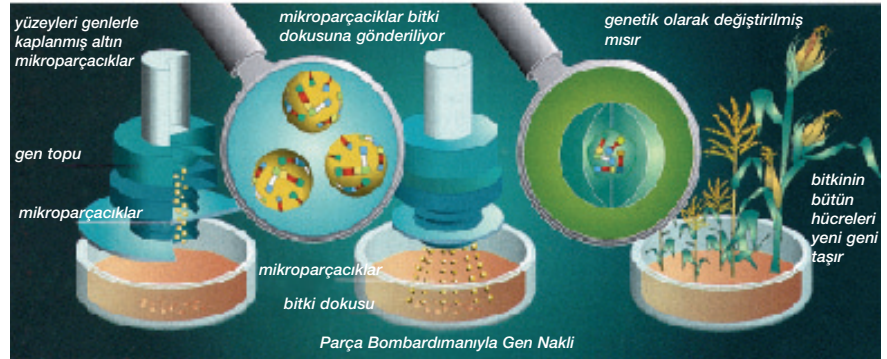


Bitkilere gen nakli:

Dairesel plazmid (solda). Bitkiye nakledilmek istenilen gen, plazmid adı verilen dairesel DNA parçalarına yerleştirilir. Bu plazmidlerin içinde bulunan bir işaret sayesinde, plazmidin, dolayısıyla da taşıdığı genin, hücreye girip girmediği takip edilir. Buradaki plazmidin işareti, kanamisin adlı antibiyotiğe karşı direnç sağlayan bir gen.



Sıklıkla kullanılan bu yöntemde, istenilen gen bitkiye bir bakterinin plazmidini aracılığıyla sokulur.



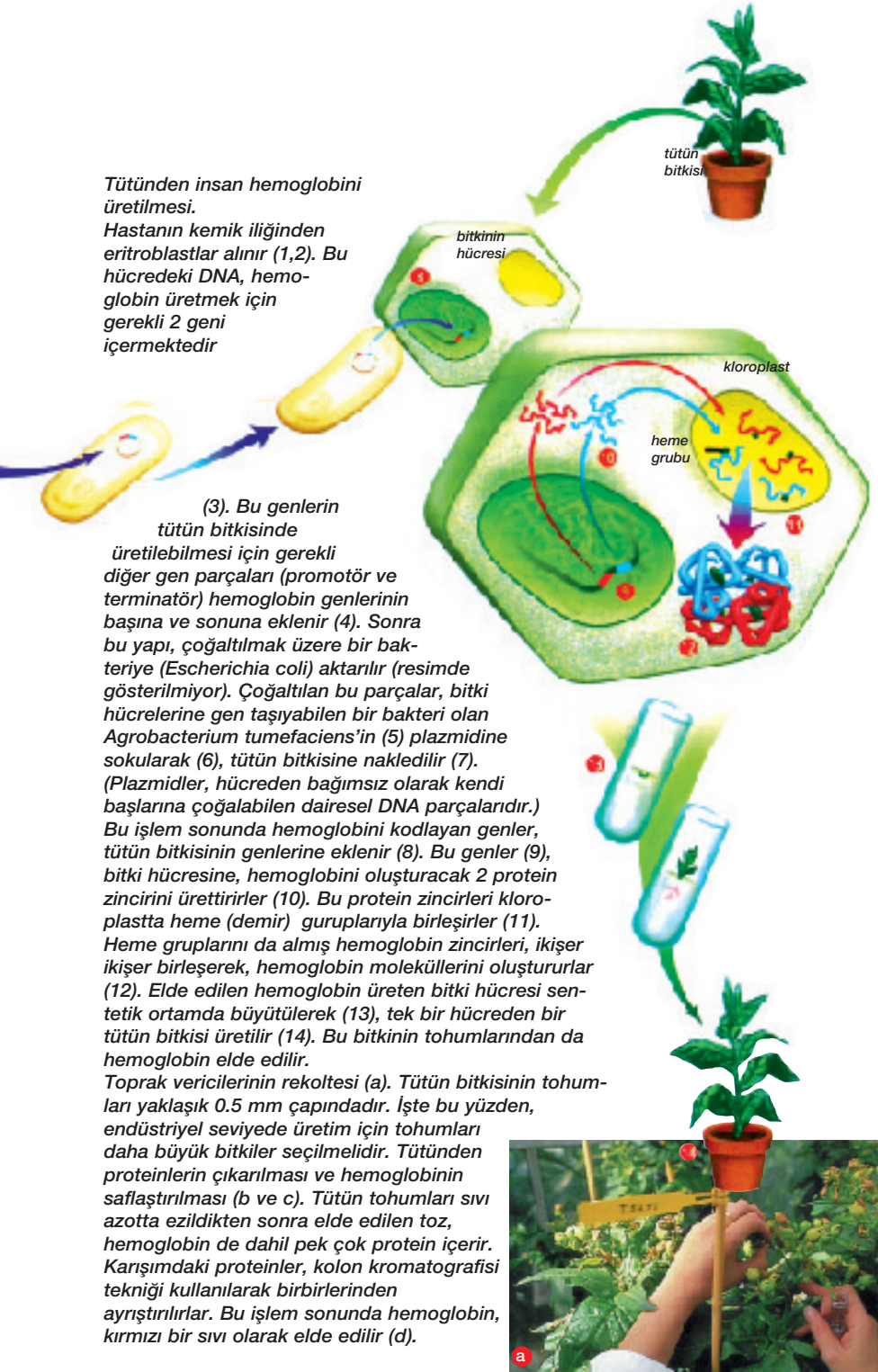
Yaygın olarak kullanılan diğer bir yöntemde bitki dokuları, istenilen genle kaplanmış mikro parçacıklarla bombardıman ediliyor.

Daha önceden de, kan yerine geçebilecek hemoglobin temeline dayanan maddeler üretilmeye çalışılmıştı. Bu amaçla insan ve sığır kanlarında bulunan hemoglobinin eşdeğeri, bakteri, maya ya da genetik olarak değiştirilmiş hayvanlarda üretilmeye çalışılmıştı. Ancak, üretimde pek başarı sağlanamadığı gibi, prion ya da AIDS virüsü ajanlarından tümüyle arınma da mümkün olamamıştı. (Prion konusunda Bilim ve Teknik Dergisi’nin 361. sayısına bakınız.) İşte Fransız araştırmacılar tütün bitkisini genetik olarak değiştirerek, görevini tam olarak yapabilen he-

moglobin proteinlerini üretmeyi başardılar. Bu buluş bir bakıma devrim niteliği taşıyor; çünkü elde edilen maddenin içinde ne savunma sistemi için gerekli olan beyaz kan hücreleri var, ne de pıhtılaşmaya yol açan öğeler. Bu sayede rekombinant hemoglobin, enfeksiyon riski ya da uyumsuzluk sorunlarını ortadan kaldırıyor. Ayrıca taşınması ve saklanması da çok kolay. Bu nedenle, kana çok ihtiyaç duyulan trafik kazası, doğal afetler ya da savaşlarda kolayca kullanılabilir. Araştırmacılar, tütünü model olarak kullandıklarını, endüstriyel boyutta üretim yapmak

Tütünden insan hemoglobini üretilmesi.

Hastanın kemik iliğinden eritroblastlar alınır (1,2). Bu hücredeki DNA, hemoglobin üretmek için gerekli 2 geni içermektedir



için tohumları daha büyük başka bitkiler kullanılabileceğini de belirtiyorlar.

Genetik mühendisliğinin hayvancılık alanında da önemli uygulamaları var. Hayvanları hastalıklardan korumak, daha çok ürün almak amaçlarıyla çalışılıyor. Bunun yanında, bu teknoloji günümüzde daha çok, hayvanları kullanarak yeni uygulama alanları bulma yönünde olmaktadır. Bunlardan biri, insan hastalıklarında model olarak kullanılabilecek genetik olarak değiştirilmiş farelerin üretilmesidir. Örneğin yeni bir insan geni keşfedildiğinde, bu genin ne işe yaradığını anlamak için kolay yollarından biri, farelerde bu genin eşdeğeri olan geni etkisiz hale ge-

tirip, sonucu gözlemektir. Alternatif olarak, insandaki sistik fibrosis ya da çeşitli kanserlerin yol açtığı semptomları gösteren, genetik olarak değiştirilmiş fareler de üretilmektedir. Bunların en ünlüsü Harvard'da, çeşitli kanser ilaçlarının etkilerini gözlemek üzere geliştirilen "oncomouse"dur. Daha sonra SyStemix adlı Amerikan şirketi de bu tip bir fare geliştirmiştir. Bu farenin kendi savunma sistemi, insaninkiyle değiştirilmiş ve HIV tedavisi için anti-HIV ilaçlarını ölçüp değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Örneğin AIDS hastalığının ilacı AZT'nin en uygun dozunun bulunması, insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla 4 yıl sürerken, bu

firmanın sonuca ulaşması sadece 4 hafta sürmüştür.

Genetik mühendisliğinin bir başka uygulama alanı da, memeli hayvanların sütlerinde tıbbi açıdan yararlı ilaçların üretilmesidir. Örneğin Edinburgh'da Tracy adlı koyun ve yavruları, sütlerinde alfa-1-antitripsin (AAT) adı verilen ve akciğer duvarlarındaki bir enzimin miktarını düzenlemekle görevli olan bir proteini üretiyorlar. Bu protein, amfizem denilen akciğer hastalığı olan insanlarda üretilmiyor. Hastalık, AAT enjeksiyonlarıyla tedavi ediliyor. AAT proteininin üretilmesi için dişi koyunlar kullanılıyor; çünkü, hayvan AAT'si insaninkine çok benziyor ve AAT'nin

insan kanından izole edilmesi de çok pahalı. Bu hayvanlar genetik olarak değiştirilerek sadece süt bezlerinde AAT üretebilecek hale getirilmiştir. Böylece istenilen bu protein, çok yüksek miktarlarda elde edilebilmekte ve hayvanın sütünden kolayca ayrıştırılabilmektedir. Bu işlemin koyuna da bir zararı dokunmamış ve kaynak olarak insan kanı kullanılmadığı için, buradan doğabilecek hastalıklardan da korunma sağlanmıştır.

Genetik mühendisliğinin yeni bir uygulama alanıysa, "xenografting", yani kalp, böbrek gibi hayvan organlarının insana nakledilmesidir. Her yıl organ nakli bekleyen hastaların sadece yarısından azı buna kavuşabilmekte ve küçümsenmeyecek bir bölümü de nakil yapılamadan ölmektedir. Yapılan araştırmalarda organ vericisi olarak domuzlar kullanılmaktadır. Çünkü bu hayvanlar evcildir, kolay çoğalır, bir defada doğurdıkları yavru sayısı çoktur ve bunlar kısa sürede yetişkin bir insanın ölçülerine gelebilirler, ve nihayet bazı açılardan insan anatomisi ve patolojisiyle benzerlik gösterirler. Genetik mühendisliği yoluyla domuzların iç organları insan proteinleriyle



İnsandaki bir genin fonksiyonunu anlayabilmek için, bu genin faredeki eşdeğeri etkisiz hale getiriliyor ve genin yokluğunda hangi fonksiyonun kaybolduğu gözleniyor. Buradaki fareler kardeş olmalarına karşın, bir tanesinin genlerinden biri etkisiz hale getirilmiş. Sığırlar genetik olarak değiştirilerek, sütlerinde ilaç üretebilecek hale getiriliyorlar.

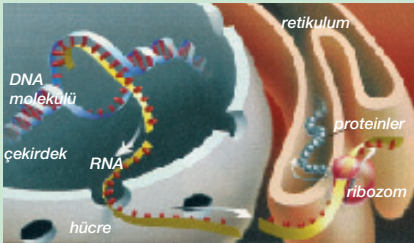
kaplanıyor, böylece nakli yapılacak organın insan vücudu tarafından reddedilme olasılığı azaltılıyor. Bilindiği gibi genetik olarak değiştirilmiş ilk domuz, Astrid, 1992'de doğdu. 1995'e gelindiğinde İngiltere ve Amerika'da genetik mühendisliğiyle değiştirilmiş domuz kalpleri şempanze ve babunlara nakledildi. Bilim adamları 2000'li yıllarda domuz kalplerinden insanlar için de yararlanacakları umudu içindeler.

Genetik mühendisliği tıp alanında da pek çok yenilikler sunuyor. Günümüzde bunlardan en sık duyduğumuz ise klonlama. Klonlama sayesinde genetik olarak birbirinin tümüyle

aynı canlılar üretiliyor. Klonlama tıp alanına pek çok yararlar sağlamıştır. Bunlardan biri insanlara nakledilmek üzere genetik olarak değiştirilmiş hayvan organları üretmektir. Bir başka alan da insan hastalıkları taşıyan büyük hayvanların üretilmesidir. Bu amaçla fareler de kullanılmaktadır; ama sistic fibrosis gibi bazı hastalıklarda, fare ve insanın hastalıktan sorumlu genleri oldukça farklıdır. Bu durumda koyunların kullanılması daha avantajlıdır; çünkü koyunların akciğerleri insanlarınkinden oldukça benzerdir. Ayrıca koyunların ömrü farelerinkinden daha uzun olduğu

Genetiğin Kısa Tarihçesi

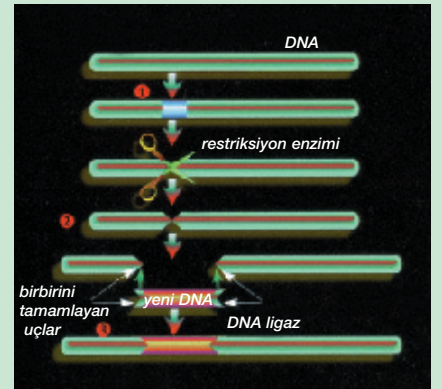
Her ne kadar gen manipülasyonları yeni bir alan olsa da, bu teknolojinin gelişiminin, mikrobiyolojik genetikte daha önce kazanılmış olan bilgi ve deneyimlerin bir ürünü olduğunu da unutmamak gerekir. Genetiğin gelişimini üç aşamada inceleyebiliriz. Genetik bilimi gerçekte bu yüzyılın başlarında Gregor Mendel'in buluşlarıyla başladı ve bunu, daha sonraki 40 yıl boyunca da kalıtım ve gen haritalarının prensiplerinin anlaşılması izledi. 1940'ların ortalarında mikrobiyal genetik ortaya çıktı ve DNA'nın genetik materyal olduğu kesin olarak saptandı. Bu dö-



DNA'dan proteine. Hücrenin çekirdeğinde, genetik mesaj taşıyan DNA'nın bir bölümü açılarak, buradaki bilgiler taşıyıcı RNA molekülüne (mRNA) aktarılır. mRNA çekirdeği terk eder ve hücrede protein sentezlemekle görevli ribozomlarla buluşur. Burada, mRNA'da taşınan bilgilere göre protein yapılır. Ribozomdan çıkan proteinler, son hallerini almak üzere retikuluma girerler.

nem boyunca, genlerin bir bakteriden ötekine hangi doğal yollarla geçtiği anlaşıldı ve böylece ileride çok işe yarayacak bilgiler edinildi.

James Watson ve Francis Crick tarafından 1953'te DNA'nın yapısının bulunması, genetiğin moleküler seviyede gelişmesi için büyük bir itici güç sağladı ve daha sonraki birkaç yıllık dönemde, genlerin temel özellikleri, işlevlerini nasıl yerine getirdikleri de anlaşılınca bilim adamları bu alanda motive olmuş bir biçimde çok yoğun çalışmalara başladılar. Bu çalışmalar 1960'ta genetik kodun tümüyle açığa kavuşmasıyla sonuçlandı. İşte bu aşamada, pek çok biyolojik sırrın DNA'nın baz diziliminde saklı olduğu anlaşıldı ve genetik mühendisliğinin temel bilgileri elde edilmiş oldu. Ama uzun DNA molekülünün baz dizilimini belirleyebilmek, bu dizilimde verilen bilgileri anlayabilmek ve bunları istenildiği biçimde değiştirebilmek o zamanlar ulaşılmaz olanaksız gibi görünen bir rüyaydı. İşte bu aşamada gerçekleşen iki buluş, genetik mühendislerinin eline, amaçlarına ulaşmaları için gerekli temel araçları da vermiş oldu. Bunların ilki 1967'de bulunan "DNA ligaz" adlı enzim. Herhangi iki DNA parçasını birbirine bağlayabilen bu enzimi, moleküler bir yapıştırıcıya benzetebiliriz. İkinci buluş da 1970'te geldi: İlk restriksiyon enzimi. Herhangi bir DNA zincirini çok kesin bir bölgeden kesen bu enzimleri de moleküler makaslara benzetebiliriz. Bu enzimlerin DNA'yı çok farklı yerlerinden kesebilen pek çok çeşidi de var. Artık günümüzde rüya olmaktan çıkan bu



DNA parçasının belirli bir bölgesine başka bir DNA parçasının yerleştirilmesi. DNA'nın çıkarılmak istenilen bölümü bir restriksiyon enzimiyle kesilir (1). Bu bölgeye sokulmak istenilen DNA parçası da aynı restriksiyon enzimiyle kesilir. Böylece hem orijinal DNA'nın, hem de buna eklenecek DNA'nın uç kısımları birbirini tamamlayan baz dizimlerine sahip olur (2). DNA ligaz yardımıyla DNA parçaları birbirlerine tamamen kenetlenir (3).

teknoloji sayesinde, bir canlının pek çok geni arasından istenilen biri rahatlıkla çıkartılıyor. Çıkarılan bu gen enzimler yoluyla kesilip, istenilen diğer DNA parçalarıyla birleştirilerek, yeni DNA molekülleri elde ediliyor. Elde edilen bu yeni moleküller pek çok farklı amaç için kullanılabilir.



için, yapılan tedavilerin uzun süreli etkileri de gözlenebilir.

Çok planlı ve kontrollü bir biçimde genleri değiştirilmiş hayvanlar, hücreleri hedef alan tedavilerde de kullanılabilir. Parkinson ya da şeker hastalığı gibi bazı ciddi hastalıkların daha tümüyle etkili bir tedavisi yoktur. Ayrıca uygulanan tedavilerde bazı patolojik işlemler özel hücre gruplarına kalıcı zararlar vermektedir. Günümüzde tedavi sonucu işlevini yitirmiş hücreler yerine, aynı tip sağlam hücreler üretip yerleştirebilmenin yolları aranmaktadır. Kullanışlı olması için bu yeni hücrelerin hastada yeni hastalıklara yol açmaması ve

hastanın fizyolojik ihtiyaçlarıyla tümüyle örtüşmesi gerekmektedir. Ayrıca bunların neden olabileceği savunma sistemi tepkileri de başa çıkılabilir nitelikte olmalıdır. Çok kontrollü genetik değişiklikler yapılarak insanın savunma sistemini harekete geçirmeyecek hale getirilen klonlanmış hayvanlar, hücre vericisi olarak çok uygun olabilirler. Ayrıca bu hayvanlar istenilen özellikte hücreler de üretebilirler.

Klonlama, prionsuz sığırlar elde etmek için de kullanışlı olabilir. Prion proteinini kodlayan gen, sığırları prion enfeksiyonuna duyarlı hale getirir. Ayrıca pek çok ilaç, jelatin ya da sığırlardan elde edilen diğer maddeleri içerdiğinden, yetkililer prion kapmış hayvanlardan elde edilecek bu ürünlerin insanlara da hastalık bulaştırmasından endişeleniyorlar. Bu durumda, prion geni çıkartılıp klonlanmış sığırlar, onaylanabilir prionsuz ilaçların yapımında güvenle kullanılabilirler.

Genetik mühendisliği, genetik hastalıkların kalıtım yönünden yayılmasını engellemek amacıyla da kullanılabilir. Günümüzde genetik hastalıklar için tedaviler, daha çok vücut hücrelerinde gerçekleştiriliyor. Bu durum

daysa, yapılan tedavi başarılı olsa bile, hastalar bu bozuklukları çocuklarına da geçiriyorlar. Fakat, her ne kadar etik olarak tartışılabilir olsa da, kuramsal olarak bu durumu değiştirmek mümkün. Örneğin genetik bozukluğu olan bir çift genetik olarak normal bir çocuk istiyorsa, embriyonik hücreler gelişmiş gen terapisi yöntemleriyle değiştirilip, anneden alınacak çekirdeği çıkarılmış yeni bir yumurta hücresine aktararak tekrar anneye yerleştirilir. Böylece genetik bozukluktan tümüyle arındırılmış bir çocuk sahibi olunabilir.

Genetik mühendisliği, enfeksiyon hastalıklarının hızlı ve güvenilir bir biçimde tanısı, genetik bozuklukların tahmin ve tanımlanmasında da anahtar rol oynamaktadır. Bu teknoloji, hastalıkların tanı ve tedavisi için yeni olanaklar sunmaktadır. Tanı materyallerinin oluşturulmasında önemli rol oynayan dallar, monoklonal antikorlar ve DNA prob teknolojisi. Antikorlar vücudumuzun hastalıklarla savaşmak için kullandığı özel proteinlerdir ve vücudun "yabancı" olarak algıladığı herhangi bir madde olduğunda, beyaz kan hücreleri tarafından üretilirler. Antikorlar, üretilmelerine yol açan maddelere spesifik olarak bağlandıklarından, bir hayvanın kanındaki antikorlara bakılarak, bu hayvanın daha önceden geçirdiği hastalıklar anlaşılabilir. Aşılma-mış hayvanların kanından elde edilen antikorlar tanı ve araştırma amaçlarıyla sıkça kullanılmaktadır. Ama, yeterli miktarda antikoru eski yöntemlerle elde etmek güçtür. Öte yandan 1975 yılında bilim adamları, farelerin antikor üreten hücrelerinin, fare tümör hücreleriyle birleşerek, antikor üretebilen sınırsız sayıda yeni hücre (hibridoma) üretebildiğini buldular. Bu antikorlara monoklonal antikor denir ve bunlar hedef maddelerine karşı son derece duyarlıdır. Monoklonal antikorlar artık hastalıkların teşhisinde çok önemli bir araç olup, hamilelik testi, kanser teşhisi, viral gastroenteritis, hepatit B, sistik fibrosis ve AIDS gibi hastalıkların tanısı için de kullanılmaktadır.

Yakın zamana kadar doktorlar, hastalığın belirtileri ortaya çıkmadan önce insanların genetik bir hastalık taşıyıp taşımadığını söyleyemiyorlardı. Oysa günümüzde genetik mühendisliğinin yeni teknikleri sayesinde, araştırmacılar bir zincir üzerindeki binlerce gen

Genetik Mühendisliğinin Bir Uygulaması: Gen Tedavisi

Ufuk Gündüz

Prof.Dr., ODTÜ Biyoloji Bölümü, Öğretim görevlisi

Genetik hastalık, mutasyon sonucunda işlevsiz hale gelen bir gen nedeniyle ortaya çıkar. Hastanın hücrelerine normal gen kopyasının aktarılmasıyla tedavi edilmesine de gen tedavisi denir. Gen tedavisi, somatik hücrelere ya da eşeysel hücrelere yapılan gen nakli olmak üzere iki türlü olabilir. Eşeysel hücrelere gen nakli yapılması durumunda organizmanın tüm hücrelerinde olacak değişiklik daha sonraki kuşaklara da aktarılacaktır. Bu tür bir tedavinin insana uygulanmasına etik açıdan sıcak bakılmıyor. Bu nedenle hiçbir ülkede bu tür uygulamalara izin verilmiyor.

Somatik gen tedavisindeyse normal genler, işlev yapamayan bozuk geni bulunan vücut hücrelerine aktarılır. Bu değişiklik hastanın kendisine özgüdür. Doğal olarak gelecek kuşaklara aktarılmaz. Tek gendeki mutasyon sonucu ortaya çıkan hemofili, sistik fibroz, talasemi, kas distrofisi gibi yüzlerce hastalık var. Gen terapisi öncelikle bu tip hastalıklara uygulanabilecek. Gelecek 10 yıl içinde bu konuda büyük atılımlar bekleniyor. Öte yandan, Parkinson, kanser, şeker hastalığı ve yüksek tansiyon gibi birden fazla genin etkili olduğu durumlarda gen tedavisinin başarılı olabileceği düşünülüyor. Ancak bunun için, çok daha uzun zamana ihtiyaç vardır.

Gen tedavisi yapılabilmesi için, hastalığın hangi bozuk genden kaynaklandığı bilinmelidir. İnsan hücresinde 100 000'e yakın değişik gen bulunuyor. Henüz bu genlerin çok az bir bölümünün kromozom üzerindeki yerleri bilinmektedir. İnsan genomunun nükleotid dizilimlerinin 2005 yılına kadar tamamlanması planlanıyor. Ancak tüm genlerin yerlerinin ve işlevlerinin belirlenmesi uzun yıllar alacaktır.

Tek gen mutasyonunun yol açtığı hastalıkların yaklaşık 250'sindeki biyokimyasal nedenler bilinmiyor. Genlerdeki işlevsizlikler, proteinleri etkileyerek hastalığa yol açmaktadır. Bu proteinler arasında, başta enzimler olmak üzere, kan pıhtılaşma faktörleri, taşıyıcı proteinler, reseptörler, iyon kanalları proteinleri sayılabilir.

Gen tedavisinin öncelikle enzim eksikliklerinde uygulanabileceği düşünülüyor. Eğer hastalık, gen nedeniyle bir enzimin üretilmemesi sorununu oluşturuyorsa, normal genin hücrelere gönderilmesiyle tedavi mümkün olacaktır. Ancak, mutasyon taşıyan genin ürünü de hücrede bulunuyor ve anormal biçimde işlev yapıyorsa, yalnızca normal genin nakledilmesi yeterli olmayacaktır. Bu durumda mutasyona uğramış genin elimine edilmesi ya da etkinliğinin engellenmesi gerekecektir. Böyle durumlarda organizmanın tüm hücrelerinde bu değişikliğin yapılması gerektiği için somatik gen tedavisi doğal olarak yeterli olmayacaktır.



bitkilere nakledilmek istenen ve bakteriler kullanılarak çoğaltılan genler, bu hücrelere genetik materyalini doğal olarak aktarabilen başka bir bakteri kullanılarak sokulur.

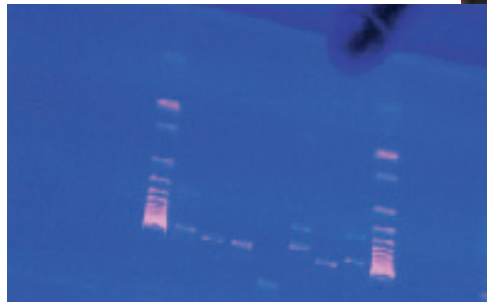
içinden tek bir geni bulup analiz edebilmektedirler. Bu amaçla, "DNA probu" olarak adlandırılan ve orijinal gene uyup onunla birleşebilen gen parçaları yapılır. Bu probun gene bağlanması da, proba eklenen bir kimyasal etiketle kolayca fark edilir. Bu yöntemle bilim adamları, genetik hastalıklara neden olan gen dizilimlerini tanıyacak gen problemleri yaparak, yetişkinlerden ya da amniyosentez ile embriyolardan alınan çok küçük miktarda doku örneğinde genleri teşhis edebilmektedirler. DNA problemleri ayrıca, antikorların uygun olmadığı ya da bulunmadığı şartlarda mikroorganizmaları teşhis etmek için de kullanılmaktadır.

Her ne kadar biyoteknoloji binlerce yıl ekmek ve bira yapımında kullanıldıysa da, günümüzde genetik mühendisliği besin endüstrisinde heyecan verici yeni olasılıklar yaratmıştır. Besin endüstrisinde de bu teknolojinin uygulamaları, yüksek nitelikli ve bazı durumlarda da düşük fiyatlı besinler üretilmesi olanağını sunmaktadır. Bu teknolojiyle besin alanında çok yararlı olabilecek mikroorganizmaların karakterleri daha da iyileştirilebilir, geliştirilebilir. Örneğin normalde işe yaramayacak olan, ama genetik olarak değiştirilerek çok çeşitli şekerleri kullanabilen mayalar ve belirli virüslere karşı dirençli hale getirilmiş mikroorganizmalar üretilebilir. Bunun yanında genetik mühendisliğiyle, daha önceden başka kaynaklardan sağlanan ürünleri daha yüksek miktarlarda ve daha ucuza üretebilecek mikroorganizmalar da tasar-

lanabilir. Örneğin peynir yapımında kullanılan kaymozin enzimi, daha önceden danaların midesinden elde ediliyordu. Ama artık bu enzimi kodlayan gen, bakteri ve mayalara nakledilerek, yüksek miktarda enzim kısa sürede elde edilebiliyor.

Günümüzde tüketiciler yüksek kaliteli ve güvenilir besinlere rağbet ediyor. Genetik mühendisliğiyle bu ihtiyaçları karşılamak için, performansı yüksek ve güvenilir başlatıcı (starter) kültürleri üretiliyor. Örneğin özel olarak seçilmiş laktik asit bakterileri, peynir yapımında başlatıcı kültür olarak kullanılıyor. Bunların virüslere karşı dirençleri artırılarak, kullanım için daha uygun hale getiriliyorlar. Standart başlatıcı kültürlerin kullanılması ve bilgisayar kontrollü fermentasyon sayesinde, her defasında elde edilen peynir, bir öncekiyle aynı kalitede oluyor.

Çoğaltılmak istenen insan genleri, bir bakteriye aktarılır ve kültür ortamında bakteri büyütülür. Bakteri her bölünüşünde, oluşan yeni bakteriler de bu geni taşırlar (sağda). Genlerin bakteriye başarıyla aktarıldığından emin olmak için, bakteriden çıkarılan DNA ultraviyole ışığı altında incelenir (altta).

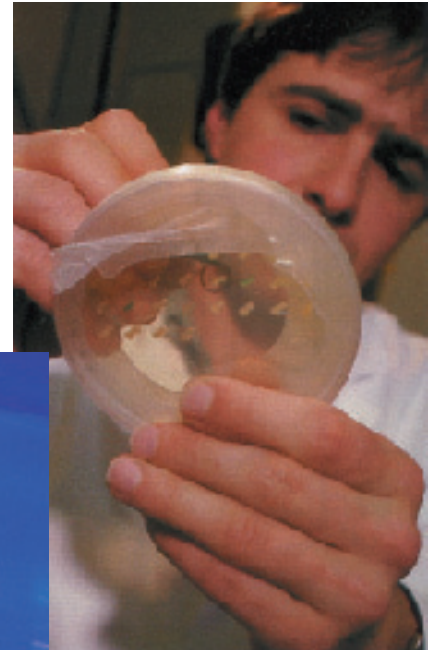


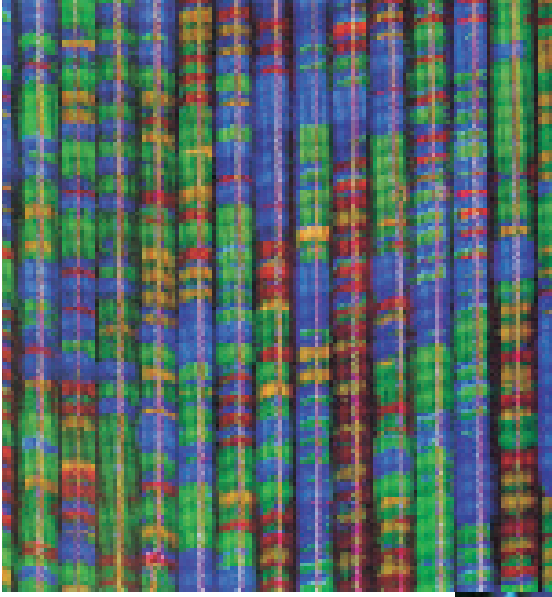
Gıda sanayiinde gelişen diğer bir alan da yenilebilir paketlerin yapılması. Bu amaçla bazı bitki ve mikroorganizmalar kullanılıyor. Her ne kadar dondurma külahları yıllardır bizimlese de, bu yenilebilir paket fikri yeni gelişmektedir.

Piyasaya sürülmeden önce besinlerde herhangi bir mikrop bulaşığı bulunup bulunmadığı da yine bu teknoloji sayesinde anlaşılabilir. Bu amaçla, çok hassas tanı yapabilen DNA probu ya da monoklonal antikorlar kullanılıyor. Örneğin bazı mantarlar, son derece zehirlidir. Bunlar mikotoksin olarak adlandırılan bazı zehirler üretirler. Bunlardan biri, aynı zamanda kanser yapıcı bir madde olan aflatoksin, küf bulaşmış fıstık ve mısırdan görülür. Ancak monoklonal antikorlarla yapılan basit bir testle, piyasaya sürülmeden önce besinde aflatoksin bulunup bulunmadığı kolayca anlaşılır.

Genetik mühendisliği, kimyasal atıkları zararsız hale getirmek ve çevreyi korumak için de kullanılmaktadır. Örneğin, kimyasal atıklar değiştirilerek çevreye zarar vermeyecek maddelere dönüştürülmektedir. Bu amaçla genellikle, atıkları parçalayabilen mikroorganizmalar kullanılır ve genetik olarak bunların özellikleri daha da kuvvetlendirilir. Mantarlarla yapılan bir çalışmada, terk edilmiş askeri alanlarda kalan TNT (2,4,6-trinitrotoluene) patlayıcısı zararsız hale getirilmeye çalışılıyor.

Gelişmekte olan ülkelerde bu teknolojiyle fosil yakıtlardan daha ucuz ve





DNA sekans jelinin bilgisayar ekranındaki görüntüsü. Sekans jeli sayesinde, incelenen DNA parçasındaki bazların diziliş sıraları bulunuyor (üstte). DNA jeli inceleyen bir araştırmacı (sağda).



daha temiz yakıtlar üretiliyor. Örneğin insan, hayvan ve bitki atıkları kapalı bir birimde, oksijensiz ortamda yaşayabilen bakterilerle birlikte toplanıyor. Bu ortamda bakteriler fermantasyon yaparak, bu atıklardan metan gazı üretiliyorlar. Metan, küçük ölçekli elektrik üretimi, ısınma ve aydınlanma amacıyla kullanılabilir. Geriye kalan atıklar ise gübre olarak kullanılıyor.

Bu konuda diğer bir örnek geçtiğimiz günlerde yapılan bir biyoreaktör. Burada bakteriler kullanılarak toprak ve sudaki civa temizleniyor. İşlemden kullanılan ve koli basili olarak bildiğimiz *Escherichia coli*'ye, genetik olarak civayı ortamdaki emip, kendi içinde depolama özelliği kazandırılmış. Biyoreaktörü yapmak için bu bakteriler bir zarın üzerine yerleştirilmiş. Bu tip filtrelerde bakteri filtrenin bir yüzünde gömülü dururken, temizlenecek maddeler diğer yüzden akıtılıyor. Elde edilen sonuçlar tatmin edici: Bakteriler özellikle civayı diğer sistemlere göre de daha iyi emiyor. İşlem sonunda bakteri hücreleri, emdikleri civaları toplayabilmek üzere, kolaylıkla ayrıştırılabilir.

Günümüzde genetik mühendisliği bir ya da birkaç genin kodladığı karakterlerle sınırlı kalmaktadır. Daha çok gen tarafından belirlenen, hayvanların et kalitesi ya da hayvan davranışları gibi karmaşık karakterleri değiştirebil-

mek içinse önümüzde uzun yıllar var.

Burada değindiğimiz yeni uygulama alanları, çok şaşırtıcı hızla gelişen bu teknolojinin yalnızca küçük bir bölümü. Yirminci yüzyılın ikinci yarısında yaşanan kimyasal devrimden sonra, bu sefer de genetik mühendisliği, pek çok insan için güvenli besin, enerji ve zenginlik kaynakları yaratmayı vaat eden büyük bir umut kaynağı haline geldi. Pek çok politikacı, bilim adamı ve endüstri kuruluşu, hızla artan dünya nüfusu, tarım yapılabilecek toprakların ve diğer kaynakların azalması ve çevre kirliliğiyle karşı karşıya olduğumuz şu günlerde, genetik mühendisliğinin kurtarıcı bir rol üstleneceğine inanıyorlar. Gelecek yüzyılın ilk yarısında, az gelişmiş ülkelerin artmakta olan nüfuslarını beslemek için, kurak yerlerde yaşayabilen ya da ürün kapasitesi çok yüksek bitkiler, yapay kimyasal ilaçlara bağımlılığı ortadan kaldıracak kendiliğinden hastalık ve parazitlere dayanıklı tohumlar üretebilmek için, bu teknolojinin kullanılmasının kaçınılmaz olduğunu düşünüyorlar. Pek çoğu da genetik mühendisliğini geleceğin en önemli ekonomik büyüme ve iş kaynağı olarak görüyorlar.

Bu yazıda genetik mühendisliğiyle neler yapıldığı ya da teknik olarak nelerin yapılabileceğinin bazı örneklerini gördük. Öte yandan bu teknoloji, sunduğu potansiyel besin, sağlık, çevre ve

ekonomik yararlarının yanında, yol açtığı etik tartışmalarla da ilgi uyandırmaktadır. Örneğin, genetik mühendisliğinde itici gücümüz nedir? Para kazanmak mı, iyilikseverlik mi, merak mı, ün mü, ulusal çıkarlar mı, yoksa insan ırkına hizmet mi? Gezegenimizi paylaştığımız canlılarda bu tür değişiklikler yapmalı mıyız? Canlılara verdiğimiz zararlarla onlardan elde edeceğimiz yararları nasıl dengeleyebiliriz? Eğer nasıl yapılacağını biliyorsak, koyun ya da başka hayvanların sütünde insan hayatını kurtaracak ilaçlar üretmek yanlış mıdır? Görünen o ki, bu teknoloji karmaşık bir hal aldıkça etik tartışmalar da hem sayıca artacak, hem de daha içinden çıkılmaz bir hal alacak. Genetik mühendisliğinin sadece insanlığın yararına mı kullanılacağını ve sıklıkla karşılaşılan "bilimsel bir başarının kötü amaçlar için kullanılması" durumunun önüne geçilip geçilemeyeceğini göreceğiz.

Armağan Koçer Sağıroğlu

Danışman: Ufuk Gündüz,
Prof. Dr., ODTÜ, Biyoloji Bölümü, Öğretim Görevlisi

Kaynaklar
Chambon P., *Science & Vie*, Ocak 1999
Desmond S., Nicholl T., *An Introduction to Genetic Engineering*,
Cambridge University Press 1994
Dieryck W., ve ark. *Nature* (Vol.386) Mart 1997
Rossion P., *Science & Vie*, Haziran 1997
www.hyperion.advanced.org
www.dspace.dial.pipex.com/srscot/geneng
www.library.advanced.org/19037/clone.html
www.aba.asn.au
raven.umnh.utah.edu/news/cloning.html
www.ncgr.org/gpi/genews