

İnsan Genom Projesi

HUMAN GENOME PROJECT: HGP

Hasan BAĞCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

ÖZET

İnsan Genom Projesi (IGP), her bakımdan şimdiye kadar başlatılmış olan ikinci büyük projedir. Proje milletlerarası bir proje olup, insan ve birkaç model organizmanın genomlarını DNA dizileme ve haritalama çalışmalarıyla tanımlamayı hedeflemektedir. IGP'sinin hedefleri arasında genom analizleri için teknolojiler geliştirme ve genetik çalışmaların etik, hukuksal ve sosyal yönlerinin araştırılması da yer almaktadır. Son olarak, proje çalışmaları sırasında bu teknolojileri kullanabilecek bilim adamlarının yetiştirilmesi hedeflenmektedir. Bu kişilerin de daha sonra insan sağlığını ve belki de ömür uzunluğunu geliştirmek için çalışmalar yapması beklenmektedir.

Anahtar sözcükler: Genom haritalama, DNA dizileme, genom analizleri, model organizmalar, insan genomu

SUMMARY

The Human Genome Project (HGP) is the second biggest research project ever launched, by any standard. It is an international project and aims at characterizing the genomes of human and several model organisms by mapping and sequencing of their DNA. In addition, it also aims at developing technologies for genomic analysis and examining the ethical, legal, and social implications of human genetics research. Lastly, through the HGP, scientists will be trained so that they in turn will be able to utilize the technologies to pursue biological studies that will improve human health and even, perhaps, longevity.

Key words: Genome mapping, DNA sequencing, genome analyses, model organisms, Human genome

Hasan BAĞCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD

SAMSUN

Bir canlının (organizmanın) sahip olduğu DNA moleküllerinin tamamına **GENOM** denir. DNA kalıtsal maddedir. Kalıtımla yeni nesillere aktarılır. Genetik madde olan DNA çok ince (20 Angüstrom) ve çok uzun bir polimer olup monomerleri (yapı taşları) **deoksiribonükleotidlerdir**. Anne ve babamızdan eşit sayıda aldığımız kromozomların yapısında az miktarda RNA ve diğer proteinlerin yanı sıra büyük oranda ve yaklaşık %50'şer oranında DNA ve histon proteinleri adı verilen beş farklı çeşit protein bulunur. DNA dört farklı nükleotidden oluşur. Bunlar adenin (**A**), guanin (**G**), sitozin (**C**) ve timin (**T**)'dir. İnsan genomunda yaklaşık 3.28 milyar

nükleotid çifti (bp) bulunmaktadır. Bu nükleotidler 23 farklı kromozom üzerinde dizilirdirler. **En büyük kromozom olan 1 numaralı kromozomda** yaklaşık **263 milyon** nükleotid çifti bulunurken, **en küçük kromozom olan 21 numaralı kromozomda** yaklaşık **50 milyon** nükleotid çifti bulunur. İnsan genom projesinin hedeflerinden en önemlisi bu nükleotidlerin (yapıtaşlarının) sırasının bulunmasıdır. Yani dört çeşit nükleotid nasıl bir dizilim içinde 3.28 milyarlık diziyi oluşturmaktadır bu belirlenecektir. İnsan Genom Projesi seçilmiş model organizmaların ve insanın genomunu tanımlamak üzere başlatılan bir enternasyonal bilim projesidir.

HGP'nin Amaçları:

1. İnsan ve model organizmaların genlerinin kromozomlar üzerindeki yerleşim bölgelerini ve birbirlerine göre dizilişlerinin sırasını bulmak. Buna **genom haritalaması** denilir.
2. İnsan genomunu oluşturan yapı taşlarının (nükleotidlerin) dizilişini, sırasını bulmak. Buna **dizi analizi** denilir.
3. Model organizmaların genomlarının haritalanması ve dizilerinin bulunması.
4. Elde edilen verileri toplamak, depolamak ve isteyen her araştırmacıya sunabilmek için gereken yazılım ve altyapıyı oluşturmak. Verileri analiz etmede kullanılmak üzere teknolojiler geliştirmek (**Genom analizleri**). Genlerin yerlerini, kontrol bölgelerini ve protein kodlayan dizileri belirlemek.
5. İnsan genetik araştırmalarının etiksel, hukuksal ve sosyal boyutlarını araştırmak.
6. Bu proje ile kazanılan teknolojileri özel sektörün hizmetine sunmak ve oluşan kaynakları ve altyapıyı insan sağlığını geliştirmede kullanacak bilim adamlarını yetiştirmede kullanmak.

HGP Ne zaman başladı?

HGP 1986 yılında, ABD Enerji Bakanlığının 5.3 milyar dolarlık maddi desteğiyle başlatılan ve insanda radyasyonun neden olduğu DNA hasarlarının ölçülmesiyle ilgili bir pilot projeye başladı. 1988'de ABD Enerji Bakanlığı ve Ulusal Sağlık Enstitüsü birlikte bir memorandum imzalayıp, insan genomu üzerindeki araştırma ve çalışmalarını koordine etmeyi kabul ettiler. Projeye Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere, Japonya, Almanya, Fransa ve Çin'de bulunan toplam 20 laboratuvar katkı yapmaktadır. Genom Dizileme Merkezleri arasında en önemlileri Whitehead Biyomedikal Araştırma Enstitüsü (Genom Araştırmaları Merkezi, 34 araştırmacı), Sanger Merkezi (31 araştırmacı) ve Washington Üniversitesi Genom Dizileme Merkezi (21 araştırmacı) olup dizileme çalışmalarına toplam 181 bilim adamı katkı yapmış ve yapmaktadır. Bu araştırmacılar dışında Genom Analizleri Grubunda da toplam 60 bilim adamı görev yapmaktadır. Bütün bu grupların bilimsel yönetimini de Prof.Francis

COLLINS başkanlığında 7 bilim adamı yapmaktadır. 1990'da yayımlanan ilk HGP'ye göre **insan genomunun dizi analizi** yapılacak, proje maliyeti yaklaşık **3 milyar dolar** olacak ve proje **15 yılda** tamamlanacaktı. Fakat gelişmelerin beklenden daha iyi gitmesi nedeniyle proje planı 1993'te yeniden düzenlendi ve insan genomu dışında diğer **model organizmaların** da çalışılması kabul edildi. 1998'de bu plan da yeniden düzenlendi ve planlanan çalışmalara ek olarak genomdaki **genetik varyasyon** ve **genomun fonksiyon analizi** çalışmaları da plana dahil edildi. HGP'nde çalışılmakta olan model organizmalar arasında *Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis* gibi bakteriler, bira mayası *Saccharomyces cerevisias*, meyva sineği *Drosophila melanogaster*, nemli topraklarda yaşayan bir kurtçuk (nematod) *Caenorhabditis elegans* ve laboratuvar faresi *Mus musculus* bulunmaktadır.

Genom Çalışmalarının Tarihçesi:

Genom dizi çalışmaları çok önceden başlamıştı. Genomu ilk belirlenen bir virüs oldu. *E. coli* bakterisinde çoğalan **φX174 virüsünün** genomu 5386 nükleotidden oluşmaktadır ve dizisi **1975** yılında tamamlanmıştı. Daha sonra **1977** yılında **ilk hayvan virüsünün SV40** 5243 nükleotidden oluşan dizisi tamamlandı. **1981'de insan mitokondrisinin genomu tamamlandı** (16569 bp). 1982'de 48502 bp uzunluğunda genomu olan **Lambda virüsü** tamamlandı. **1995** yılında **ilk bakteri genomu (*Haemophilus influenzae*)** dizisi belirlendi. **1996** yılında da **ilk ökaryot genomu (*Saccharomyces cerevisiae*, maya)** tamamlandı (Tablo).

Tablo. Dizi çalışmaları tamamlanan organizmalara örnekler

Organizmanın	Genom Büyüklüğü	Gen Sayısı	Tamamlanma yılı
<i>Haemophilus influenzae</i>	1.830.138	1709	1995
<i>Mycoplasma genitalium</i>	580.073	467	1995
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12.500.000	6000	1996
<i>Escherichia coli</i>	4.639.221	4289	1997
<i>Helicobacter pylori</i>	1.667.867	1566	1997
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4.411.529	3918	1998
<i>Drosophila melanogaster</i>	180.000000	13.601	2000

M. genitalium'ün ilginç bir özelliği vardır. Bu bakteri genomu en küçük olan bakteridir. Bilim adamları 467 genin 170 tanesini sırayla mutasyona uğratarak bakterinin hala yaşadığını buldular. Yani bu genler mutlak gerekli değildi. Bu grubun yeni hedefi geriye kalan ve yaşam için gerekli oldukları varsayılan 300 civarında geni laboratuvarında sentezleyerek insan eliyle ilk canlı organizmayı oluşturmak olup bu doğrultuda çalışmalara başlamışlardır.

Dizi analizi çalışmalarında bugün neredeyiz?

7 ökaryot genomunun tamamı ve 374 tanesinin kısmi dizileri, 66 dizileri, 66 bakteri, 13 arkibakteri, 728 viral ve 308 adet Ökaryotik organel genomu (281 mitokondri, 27 kloroplast/plastit) ileplastit) ile 64 plazmid (8 mitokondriyel, 39 bakteriyel ve 17 arkibakteriyel), 22 Viroid dizisi tamamlandı.

Genom Dizisi Tamamlanan ökaryotik türler:

Ökaryotlar hücrelerinde çekirdek bulunan canlıların ait olduğu büyük grubun adıdır. Biz de bu gruba dahiliz. *Saccharomyces cerevisiae* (Bira mayası) (1996), genom dizisi ilk tamamlanan ökaryottur. Genom büyüklüğü 12.500.000 bp olup 6000 geni vardır. *Drosophila melanogaster* (Meyve sineği), 180 milyon bp; 120 milyonu kodlama yapıyor; 13.601 geni var (Mart 2000). *Caenorhabditis elegans* (Yuvarlak Kurt), 959 hücreden oluşuyor. Kurtçuk transparan olduğundan hücreleri işaretlemek ve takip etmek mümkün olabiliyor. Tüm hücrelerin köken aldığı hücre ve kurtçuk içinde nerede bulunacağı biliniyor. Genom büyüklüğü 97 Mb olan 6 kromozomlu bu organizma, genom dizisi tamamlanan (1998) ilk çok hücreli ökaryotik organizmadır. Yaklaşık 19.000 geni var. *Anopheles gambiae* (sıtma paraziti) (2002). *Encephalitozoon cuniculi* (hücre paraziti) genomu ~2.5 Mb büyüklüğünde olup intraselüler (hücre içinde yaşayan) bir oportünistik parazittir. Mitokondrisi yoktur. Protein kodlayan gen sayısı 1997'dir. Homo sapiens sapiens: İnsan. 3.12 (Celera Firmasının) veya 3.15 (Ulusal Sağlık Enstitüsü ve Wellcome Thrust) milyar bp; 30 bin- 34 bin geni vardır (Dr. Francis Collins'in tahmini). Genomun %99'u tamamlandı. Kromozom 22: 33.400.000 bp, 545 gen (Dizi Aralık 1999'da tamamlandı). Kromozom 21: 33.827.477 bp, 225 gen

(Dizi Mayıs 2000'de tamamlandı).

Devam eden çalışmalar:

152 tane ökaryotik canlı türünün genom dizi analizi devam ediyor. Bunlar arasında *Zea mays* (Mısır), *Oryza sativa* (Pirinç), patates, *Mus musculus* (Fare) ve domuz gibi organizmaların genomu öncelikli olarak çalışılmaktadır. Toplam 820 farklı organizma türüyle ilgili DNA dizi analizi bilgilerimiz var.

HGP'nde Kimin DNA'sı Analiz Ediliyor?

Celera Firması analiz çalışmaları için 5 kişiden yararlandı. Bunların ikisi beyaz ve erkek, üçü ise siyah, latin amerikan ve çinli olan kadınlar. Esas analiz bir kişiden yapılacak fakat firma sonucu tümünün dizisi olarak yayımlayacak. ABD Ulusal Genom Araştırma Merkezi'ne bağlı olarak çalışan Konsorsiyum analiz çalışmalarında 12 kişiden yararlandı. Her kişiden genomun farklı bir kısmı alındı. Böylece sonuç tüm insanoğlunun sonucu olarak ilan edilecek.

Önümüzdeki Dönemlerde Yapılacaklar:

1. Kromozomlardaki yeri ve nükleotid dizisi bulunan genlerin ürünleri ve bu ürünlerin görevleri keşfedilecek. Bu bir cümlelik işi tamamlayabilmemiz için belki de 100 yıl geçecek.
2. Gen ürünleri birbirlerini nasıl etkiliyor?, Hangisi hangisini kontrol ediyor?, Hangisi baskın, hangisi çekinik? Bu soruların cevapları aranacak.
3. Genetik teknoloji nerede, nasıl, niçin ve ne zaman, hangi şartlar altında kullanılacak? Bu işi kimler yürütecek? Bu sorular ve bu soruların etik, hukuk ve sosyal yönleri araştırılacak, tartışılacak ve karara bağlanacak.
4. Genetik teknolojiden sadece zengin ülkelerin veya gelişmekte olan ülkelerin mutlu azınlıklarının yararlanıp, diğerlerinin kaderlerine terk edilmesi kabul edilemez ve edilmemelidir. Bu konularda da düzenlemeler yapılacağına inanmaktayım.
5. Genetik teknolojinin kullanımında kişilerin gizlilik ve dokunulmazlık alanlarının korunması güveneye alınmalıdır. Herhangi bir rahatsızlığınızda kan tahlili istenir. 5-10 ml'lik kanla tüm genleriniz incelenip bilgiler size karşı kullanılabilir.

İnsan genom projesi

6. Genetik bilgi herhangi bir kişiyi veya grubu dışlamak, horlamak veya kötülemek maksadıyla kullanılmamalıdır. Bu olumsuzlukların yaşanmaması için tedbirler alınmalı ve yasal düzenlemeler yapılmalıdır.

HGP'den Elde Edilen ve Gelecekte Beklenen Sonuçlar:

1. Genom çalışmaları bir kez daha göstermiştir ki tüm canlıların kullandığı alfabe evrenseldir.
2. Tüm canlıların dilleri tek ve ortaktır. Genom projesi tamamlandığında bir çok canlı türü için hayatın dilini öğrenmiş olacağız.
3. Ortak dil kullanımı nedeniyle, bir insanın geni bir solucana, bakteriye veya bir bitkiye aktarılabilir gibi diğer tüm canlılardan herhangi bir gen insana veya diğer herhangi bir canlı türüne aktarılabilir ve orada çalıştırılabilir.
4. Bu proje insanoğlunun Dünya'daki tüm diğer canlı türleriyle kardeşliğini gösterdi. Aynı genleri insanda, solucanda, sinekte, domuz ve farede görebiliyoruz. Bu proje bizim özel bir tür olmadığımızı gösterdi. Diğer türlerle tek farkımız genetik varyasyonun bizde göreceli olarak daha az olmasıydı (Herhangi iki insan arasında %0.1'lik bir genetik fark bulunmaktadır).

5. Gelecekte yaşanılacaklar:

Diyabet, astım, kanser, mental hastalık gibi kompleks hastalıkların nedenleri daha kolay anlaşılacak, tedavi ve korunma kolaylaşacaktır. Kompleks karakterlerin anlaşılması ve denetlenebilir hale gelmesi yeni neslin optimizasyonu edilmesini isteklerini de yanı sıra getirecektir. Parasız olanlar diledikleri tıp bir bebek siparişi vermekte ısrarcı olacaklardır.

Şimdilik bir bilim kurgu gibi gözükse de örneğin Deniz Kuvvetleri için suda çok uzun süre kalabilen askerler cazip olabilir. İnsan ve timsah hemoglobininin yapısal karşılaştırılması bu isteğin hiçte imkansız olmadığını göstermiştir. Timsah suyun altında bir saate yakın kalabilir. İki türün hemoglobinleri arasında sadece 12 amino asit farkı vardır. Dolayısıyla insan he-

moglobininin yeniden dizayn edilmesiyle belki de suda 1 saate kadar kalabilecek insan oluşturulabilecektir.

Yaşlanmayla ilgili genlerin tümünün bulunması 10-15 yıl alabilir. Yaşlanma konusunda çalışan Dr. Tomas A. Prolla'ya göre bu genlerin sayısı 1000 civarında olabilir.

Model organizmalarla yapılan çalışmalarda tüm genom dizisi bilindiğinden herhangi bir metabolik yolda görevli olan enzimleri bulmak, çalışmak ve hatta değişikliğe uğratarak bunun sonuçlarını görmek mümkün olabilecektir.

Hali hazırda insan hastalıklarını daha iyi anlamak ve çözümler üretmek üzere transjenik fare modelleri kullanılmaya başlanmıştır. Farenden bazı genler çıkarıldıktan sonra bu genlerin insanda karşıtı olan genler modifiye edildikten sonra farelere aktarılmakta ve yeni genlerin fare üzerindeki etkileri çalışılmaktadır.

Kalıtılmal hastalıkların ailelerde seyri önenebilecektir. Halkımızın tüp bebek yöntemi diye bildiği **in vitro fertilizasyon** ve **gen tedavisi** yöntemlerinin birleştirilmesiyle genetik olarak sağlıklı bebeklerin doğumu sağlanabilecektir.

Evrimi anlamamızda karşılaştırmalı genomiks çok yardımcı olacaktır.

Hücre biyolojisi alanında yürütülecek çalışmalar hızlanacak ve hücre içi prosesleri çok daha kolay anlayabilecek hale geleceğiz.

Tıpta, hastalıklara yatkınlık genlerinin belirlenmesiyle hasta olmadan yaşama fikri gelişecek ve herkes kendi genotipine uygun bir hayat tarzı yaşamaya başlayacak ve kendisine özgü ilaç kullanacaktır.

Hastalıkların patogenezi öğrenildikçe koruyucu ve tedavi amaçlı yeni yöntemler ve ilaçlar geliştirilecektir. Örneğin yaralar daha kısa zamanda iyileşebilecektir. Tavşanlarla yapılan bir deneyde Epidermal Büyüme Hormonu sürülen yaraların, kendi haline iyileşmeye bırakılanlara göre iki misli daha hızlı kapandığı görülmüştür.

Genetik hastalıkların tansında maliyetler çok düşecek ve DNA çipleri sayesinde binlerce gene aynı anda

bakabilmemiz mümkün olacaktır.

Genom çalışmaları çağını yapısal genomiks çağı takip edecek ve protein-protein etkileşmelerini anlamamızda kullanılmak üzere protein çipleri geliştirilecektir.

Ulusal İnsan Genom Araştırmaları Enstitüsü ve HGP Başkanı Dr. Collins'e göre gelecek on yıllarda şunlar yaşanabilecektir:

1. 2010 yılına kadar ölümcül hastalıkların sebeplerinden en az 25 tanesi için yatkınlık testleri uygulamaya girecektir. Örneğin, sigara içenler arasında akciğer kanserine yakalanma riski kimler için fazladır? Kimler osteoporoz, şeker hastalığı, kanser, mental hastalık, depresyon, şizofreni ve kalp-damar hastalıkları riski altındadır? gibi soruların yanıtlarını bileceğiz.
2. 2020 yılına kadar doktorlar kişiye özel reçeteler yazmaya başlayacaklardır.
3. 2030 yılına kadar yaşlanmayla ilgili genler belirlenecektir.
4. 2040 yılına kadar bir çok hastalık için gen tedavisi başlatılacaktır.

Yeni Keşifler:

1. **Ömür Uzunluğu.** Connecticut Üniversitesi Sağlık Merkezi araştırmacıları meyva sineği *Drosophila Melanogaster*'in sahip olduğu 13.601 genden birinin mutasyona uğraması durumunda sineklerin ömür uzunluğunun iki misli arttığını buldular. Bu genin adını da **INDY** koydular. Indy, "I am not dead yet" kelimelerinin ilk harflerinden oluşturulan bir isim olup Türkçesi ben henüz ölmedimdir. Yani mutasyona uğrayan genin adı "ben henüz ölmedim" dir. Normal, sağlıklı meyva sinekleri ortalama 37 gün yaşarlarken, iki Indy geninden birisi çalışmayan sinekler ortalama 70 gün yaşamaktadır. Hatta bazılarının 110 gün kadar yaşayabildiği görülmüştür. 15 Aralık 2000 tarihinde Science dergisinde yayımlanan bu çalışmaya göre her iki Indy geni çalışmayan sinekler ise 37 günden de daha az yaşamaktadırlar. Ömürleri yüzde yüz artmış olan sineklerin yaşam kalitelerinde bir düşme

de görülmemiştir. Bu gen mutasyonunun hücreye alınan kalori miktarını düşürdüğü bulunmuştur. Farelerde de alınan kalorinin kısıtlanması yoluyla ömür uzunluğunun %50'ye kadar uzatılabildiği daha önceden gösterilmişti. Yeni buluş farklı bir yönden aynı etkinin oluşturulabildiğini göstermiştir. Bu buluş metabolizmayı yavaşlatarak insan ömrünün 150 yıla kadar çıkarılabileceğinin olabirliğini göstermektedir. Indy geni memelilerde bulunan "iki dikarboksilaz ko-transporter" geni ile benzerlik göstermektedir. Dikarboksilaz ko-transporterlar Krebs döngüsü arabileşiklerinin membrandan geçmeleri ve yeniden kullanılmaları ile ilgilidirler.

2. **Irklararası Fark.** Irklar farklı mıdır? DNA çalışmaları göstermektedir ki bu sorunun cevabı gerçekten hayırdır. Eskiden beri bilim adamlarının kafasında sosyologların gruplandığı ırk kategorilerinin bilimsel bir temelini olmayabileceği şüphesi varolmuştur. İnsan Genom Projesinin dizi çalışmaları aşamasını tamamladığını açıklayan Celera Genomics Firması Başkanı Dr. J. Craig Venter, ırkların bilimsel değil sosyal bir kavram olduğunu söylemektedir. Bu düşüncenin doğru olabileceğine dair kanıtlar şunlardır. Herhangi iki insan arasındaki DNA düzeyinde farka bakıldığında bu farkın yaklaşık %0.1 dolayında olduğunu görüyoruz. Bu, örneğin, bizden herhangi birisi ile herhangi bir Eskimo arasında binde birlik bir DNA dizisi farkı demektir. İnsanlar arasında ölçümlenen bu farkı yüz birim olarak kabul edersek, bu yüz birimden %88-90'nının aynı bölgede (örneğin bizim Kurupelit bölgesinde) yaşayan insanlar arasındaki farklılıktan dolayı olduğu; geri kalan % 10-12'lik farkın da bir popülasyonu ya da bir ırkı diğer bir ırktan ayıran farklılıktan dolayı olduğu görülmüştür. Bilim adamları insan genetik çeşitliliğinin toplamının kabaca %90'nının herhangi bir lokal popülasyonda (**örneğin bir köyde**), %4-5'inin aynı kıtada yaşayan insanlar arasında ve %6-10'nunun farklı kıtalarda yaşayan popülasyonlar arasında görülebileceğini tahmin etmektedirler. Diğer taraftan, **bu farklılıkların çalışıldığı genom**

bölgeleri genomun yaklaşık %97'sini oluşturan ve protein kodlamayan bölgelerdir. Protein kodlayan bölgelerde farklılık daha da azalmaktadır. Temel organ fonksiyonlarını yürüten proteinleri kodlayan genler için ırklar arası fark hemen hemen hiç yoktur. Bağışıklık sistemi genlerinin bulunduğu çeşitliliğin en çok olduğu genom bölgelerinde bile görülen farklar ırklarla ilişkili değildir. Protein kodlayan bölgelerde, insanı popülasyonları arasındaki farklar çoğunlukla ya kurucu etkisinden ya da bazı çevresel şartlarda heterozigotların yaşam avantajı sağlamları gibi nedenlerden dolaydır. Bu durumlara örnek olarak Venezüela'daki Maracaibo Gölü bölgesinde Huntington koresi hastalığının ve Akdeniz kökenlilerde beta talassemi hastalığının yaygın oluşu verilebilir. İnsan genomik çeşitliliğinin tartışıldığı bir makalede verilen referansların incelenmesiyle de görülebileceği gibi (Todd R. Disotell. Human genomic variation. *Genome Biology* 2000, 1(5): comment 2004.1-2004.2.), insanoğlu yaklaşık olarak 100.000 yıl öncesine kadar Afrikadan çıkmamıştır. Bu 100.000 yıllık sürede ise yaklaşık 5000 nesil geçmiş olabilir. Deri ve göz rengi, burun genişliği gibi bir ırkı diğer ırktan ayırmaya yarayan özellikler az sayıda gen tarafından kodlanmakta ve çevre faktörlerinin etkisiyle hızla değişmektedir. Dış görünüşümüzle ilgili genlerimizin %0.01 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bunun manası sahip olduğumuz tahmini 35 bin genden ancak 4-5 tanesinin görünüşümüzle ilgili olabileceğidir. Bu sonuçlara bakılarak ırkılığın bilimsel bir temelini bulunmadığı rahatlıkla söylenebilir.

3. Biyolojik saat (Biyoritim) geni. Çocukluğumuzdan beri güneş ve ayın devinimlerini yakından tanıyoruz. Akşamları karanlık basınca yatağa giriyor sabahları hava aydınlanınca uyanıyoruz. İnsanda hemen herkesin bildiği biyoritimlerden olan, kadınların aylık menstruasyonları, kalp atışlarımız, solunum sayımız, vücut ısımız ve kalp vuruşlarımız gibi ritimler vücudumuzda ölçülü bir tempo içinde seyrederek. Biyolojik olayların ritmi dünyamızın 24 saatlik dönüşüne uymaktadır. Bu nedenle 24 saatlik

süre içinde seyreden biyolojik ritimlere sirkadian ritim (circadian rhythm: ortalama bir gün) denilmektedir. Canlılardaki bu biyolojik ritimlerin düzenliliği nedeniyle bunlara biyolojik saat da denilmektedir. Howard Hughes Tıp Enstitüsü araştırmacılarından Lois J. Ptacek ve ark. insanda ilk "biyolojik saat geni"ni keşfettiler. Bu araştırmacılar ABD'nin Utah Eyaletinde bir aile üzerinde yaptıkları çalışmayla "ailesel erken uyku fazı sendromu"na neden olan geni buldular. Bu ailenin üyeleri yaklaşık olarak akşam saat 19.00 civarında uyumakta ve sabah saat 02.00 civarında da uyanmaktadırlar. Kısacası bu ailenin bireylerindeki biyolojik saat diğer insanlardaki biyolojik saatlere göre 4-5 saat daha erkene ayarlanmıştır. hPer2 (human period gene 2) adı verilen bu genin kodladığı proteinin 662. amino asiti serin yerine glisine dönüşmüş. Bu mutasyon sonucu olarak ta hPer2 proteininin kazein kinaz 1-epsilon (CK1ε) enzimi ile etkileşmesi değişmiştir. Kazein kinaz 1-epsilon mutant hPer2 proteinini fosforile edememektedir. Hayvan modelleri çalışmaları bu enzimin günlük ritim uzunluğunu belirleyen proteinleri düzenlediğini gösterilmiştir. HPer2 geni ve benzeri genlerin nasıl çalıştıklarının bulunması bir çok yaşlıda da görülen erken uyku sendromu, bir çok yetişkinde görülen geç uyku fazı sendromu ya da uykusuzluk (insomnia) gibi rahatsızlıkların giderilmesinde yararlı olacaktır. Sirkadian ritimlerin kontrol edildiği merkez genelde beyindir. Beyindeki saat ışığa çok duyarlıdır. Türkiyeden diyelim ki Japonya'ya uçtuğumuzda yol boyunca bu saati ayarlama şansımız olmadığından gittiğimiz yerde hem uyumakta hem de yemek yemekte zorlanırsınız. Ratlarla yapılan bir deney, beyindeki saatten bağımsız olarak karaciğerde de biyolojik bir saatin bulunduğunu göstermiştir. Araştırmalar ışığa duyarlı beyin saatinin kendisini birkaç günde ayarlayabilmesine rağmen karaciğerdeki saatin kendisini yeniden ayarlayabilmesi için 2 haftalık kadar bir süreye ihtiyaç duyduğunu göstermiştir. Ratlar normalde gündüzleri uyur geceleri beslenirler. İki günlük süreyle, ratlar normalden 6 saat önce ışık verilerek

uyandırılıp, gündüzleyin sadece 4 saatlik süreyle yiyecek verildiğinde karaciğer sirkadian ritimlerinin 10 saat kaydığı görülmüş. Buradan çıkan mesaj şudur. Bir başka ülkeye seyahat edecek olan kişilerin seyahate çıkmadan birkaç gün önce o ülkenin zamanına göre akşam yemeğı yemeye başlamalarında yarar vardır. Böylece gidilen ülkeye uyum daha kolay ve daha kısa sürede sağlanabilecektir.

4. Gen aktarılan primat ANDi. ANDi ters den yazılmış "inserted DNA" anlamına kullanılmıştır. Oregon Sağlık Bilimi Üniversitesi araştırmacılarından Dr. Gerald Schatten ve ekibi insanın genetik kuzeni (Dr. Schatten'ın deyişle) olan Rhesus maymununa denizanasından yeşil floresans protein genini aktardılar. Bu çalışma Science dergisinin 2 Ocak 2001 sayısında yayımlandı. Denizanasından alınan bu gen mavi ışıkta yeşil floresans veren bir protein kodlamaktadır. Bu gen bir virus vektörü aracılığıyla 224 Rhesus yumurtasına aktarılmış. Yumurtalar mikroenjeksiyon yöntemiyle spermle döllendirilmiş. Bunlardan dört-hücreli aşamaya kadar gelebilen 126 yumurtadan diğerlerine göre daha iyi gözükken 40 tanesi seçilip ikizlerli halde 20 taşıyıcı anneye aktarılmış. 20 anneden 5'i hamile kalmış. Birindeki ikizler düşük yapmış. Diğerinde embryo implantasyon aşamasını geçememiş. Diğerlerinden birer maymun doğmuş. Bunlardan da sadece bir tanesinde yeşil floresans geninin bulunduğu görülmüş. Geçen Ekim ayında doğan ANDi böylece gen aktarılan ilk primat olma özelliğini kazanıyor. Bu çalışma çok önemli bir aşama olup, bize çok yakın olan bir türün transjenik (gen aktarılmış) klonlarının elde edilebileceğini göstermektedir. Şimdiye kadar insan genleri farelere aktararak transjenik fareler elde ediliyor ve insan hastalıkları bu farelerde modelleniyordu. Örneğin Huntington geni aktarılan farelerin hasta olduğu görülüp, bunlar üzerinde hem hastalığın patogeneziyle ilgili hem de tedavisi yönünde çalışmalar yürütülüyordu. Fareyle kıyaslandığında bize çok daha yakın olan maymunların bu amaçla kullanılmaya başlanması insandaki hastalıkların çözümünde daha büyük kolaylıklar getirecektir.

5. Klonlanan ilk primat. Gene, Dr. Schatten ve ark. 8 hücreli Rhesus maymun embriyosunu alıp onu 2-şer hücreli 4 embriyoya ayırdılar. Embriyolardan ikisi bir taşıyıcı maymuna diğer ikisi de diğer bir maymuna verildi. Her iki taşıyıcı anne de hamile kaldı. Biri düşük yaptı. Diğerinde ise sağlıklı bir maymun doğdu. Buna Tetra ismi verildi. Tetra dört demek. Orijinal embriyonun dörde bölünerek bu işleme başlanıldığı vurgulanmak istenilmiş olabilir. Bu çalışmayla embryo bölme yoluyla maymunların klonlanabileceğı gösterilmiş oluyor. Hatırlatmakta yarar var: eğer maymunlarda bu işlem başarılabilirse insanlarda da pekala başarılabilir.

6. Bir bitki tohumunun şahitliği. Phoenix, Arizona'da genç bir kadın öldürülür. Suç mahallinde cep takvimi bulunmuş ve polis bu takvimle bir şüpheliye ulaşmış. Fakat şüpheli kadını öldürmediğini, otostop yapan kadının kendisini soyarak cüzdanını aldığı söylemiş. Detektiflerden biri şüphelinin pikabını araştırırken Palo verde adıyla bilinen bir ağacın tohumuna rastlamış. Olay yerinde de aynı ağaçlardan bulunduğu bu ağaçlar ve pikaptaki tohumdan DNA analizi yapılması istenilmiş. DNA parmakizi çalışmasının sonucuna göre de şüphelinin olay yerinde bulunduğu ve kadını öldüren kişi olduğu kanıtlanmış. Böylece, ilk kez bir bitki tohumu bir cinayet suçlusunun tespitinde şahitlik yapmış oluyor.

Yakın geçmişte yaşadığımız genetik müdahale örneklerinin köşe taşlarından bazıları:

- 1970'de fare embriyoları klonlandı.
- 1979'da koyun embriyoları klonlandı.
- 1980'de sığır embriyoları klonlandı.
- 1982'de rat büyüme hormonu geni aktarılan dev fare elde edildi.
- 1983'de çekirdek transferi yoluyla ilk memeli (fare) klonlandı.
- 1985'de insan büyüme hormonu üreten domuz elde edildi.
- 1996'da ilk goril tüp bebek, Timu, doğdu.
- 1997'de çekirdek transferi yoluyla, Dolly, koyun klonlandı.

İnsan genom projesi

1997'de iki Rhesus maymunu klonlandı.

İnsan Genom Projesi Dizi Çalışmalarının Yapıldığı En Önemli Merkezler:

(Bunlar "G5" olarak ta adlandırılmaktadır)

Joint Genome Institute (A.B.D. Enerji Bakanlığı)

Baylor College of Medicine (A.B.D.)

Sanger Centre (İngiltere)

Washington University Genome Sequencing Center (A.B.D.)

Whitehead Institute/MIT Center for Genome Research (A.B.D.)

SONUÇ

İnsanoğlu bir çok gelişmeyi başlangıçta hemen ve kolayca kabul edebilmiş değildir. 1978 yılında in vitro fertilizasyon ya da bizdeki deyişle tüp bebek metodu yardımıyla Louis Joy Brown doğduğunda, toplumun büyük bir kesimi bunu Tanrının işine müdahale olarak algılamaktaydı. Şimdi ise dünyada 300.000 den fazla sayıda tüp bebek metoduyla doğmuş bebek var ve bu uygulama toplumun büyük bir kesimince olağan bir tıbbi uygulama olarak görülmektedir. İnsan Genom Projesinin getirileri de başlangıçta olumsuz karşılansa bile sonraları giderek kabul görecektir ve uygulamaları giderek yaygınlaşacaktır.

Tamamlanmış Genomlar (yaklaşık 80 organizmanın)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PMGifs/Genomes/allorg.html>

Genom Dizi Çalışmaları Tamamlanan Ökaryotlar - 8

Anopheles gambiae (sıtma paraziti), *Arabidopsis thaliana* (tere), *Caenorhabditis elegans* (yuvarlak kurt), *Drosophila melanogaster* (meyve sineği), *Encephalitozoon cuniculi* (hücre paraziti), *Saccharomyces cerevisiae* (bira mayası), *Schizosaccharomyces pombe* (maya), *Guillardia theta nucleomorph* (bir çeşit bitki).

Kromozom Haritaları Çıkarılmış Olan Ökaryotlar

Homo sapiens sapiens (insan) kromozomları; *Hordeum vulgare* (arpa) kromozomları, *Mus musculus* (fare) kromozomları; *Oryza sativa* (pirinç) kromozomları; *Triticum aestivum* {buğday} kromozomları; *Zea mays* (mısır) kromozomları; *Danio rerio* (zebrabalık)

Arkibakteriler - 13

Aeropyrum pernix K1, *Pyrobaculum aerophilum*, *Sulfolobus solfataricus*, *Sulfolobus tokodaii*, *Archaeoglobus fulgidus*, *Halobacterium* sp. NRC-1, *Methanococcus jannaschii*, *M. thermoautotrophicum*, *Pyrococcus abyssi*, *Pyrococcus horikoshii*, *Pyrococcus furiosus*,

Thermoplasma acidophilum, *Thermoplasma volcanium*

Bakteriler - 60

Bacillus subtilis, *Bacillus halodurans* C-125, *Clostridium acetobutylicum*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium glutamicum*, *Lactococcus lactis*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria innocua*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis* CDC1551, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma pulmonis*, *Staphylococcus aureus* Mu50, *Staphylococcus aureus* N315, *Streptococcus pneumoniae* TIGR4, *Streptococcus pneumoniae* R6, *Streptococcus pyogenes* M1GAS, *Streptococcus pyogenes* MGAS8232, *Ureaplasma urealyticum*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Brucella melitensis*, *Buchnera* sp. APS, *Campylobacter jejuni*, *Caulobacter crescentus*, *Escherichia coli* k12, *Escherichia coli* O157:H7, *Escherichia coli* O157:H7, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter pylori* J99, *Mesorhizobium loti*, *Neisseria meningitidis* MC58, *Neisseria meningitidis* Z2491, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia prowazekii*, *Ralstonia solanacearum*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium* LT2, *Sinorhizobium meliloti*, *Vibrio cholerae*, *Xylella fastidiosa*, *Yersinia pestis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia muridarum*, *Chlamydia trachomatis*, *C. pneumoniae* J138, *C. pneumoniae* CWL029, *C. pneumoniae* AR39, *Deinococcus radiodurans* R1, *Synechocystis* PCC6803, *Nostoc* sp. PCC7120, *Thermotoga maritima*

KAYNAKLAR

Bu makaledeki bilgilerin büyük bir kısmına "Oak Ridge National Laboratory" sitesinden yapılan bağlantılarla ulaşılmıştır: www.ornl.gov/hgmis

Genom dizi çalışmaları tamamlanmış mikroorganizmaların bulunduğu site: <http://www.tigr.org/tdb/mdb/mdbcomplete.html>

Ulusal İnsan Genom Araştırma Enstitüsü adresi: <http://www.nhgri.nih.gov>