

BİLİM DAMLALARI

Doç.Dr. Selçuk ALSAN

TIP ARAŞTIRMALARINDA FARELER

Beyaz, siyah ve sarı fareler, alacalı fareler, uzun kuyruklu, kuyuksuz ve kuyruğu değişik uzunluklarda fareler, "mongol" fareler, şeker hastası fareler, şişman fareler, çok sık kanser olan fareler... Bugün deney fareleri, genetik özellikleri en iyi bilinen memelilerdir. Tüm bireylerinin genetik yapısı aynı, safkan fareler elde etmek mümkündür. Farede, akla gelebilecek her türlü kromozom değişimleri oluşturulabilir. Farenin 20 çift kromozomu üzerinde 500'den fazla mutasyon noktası bulunmuştur, bütün omurgalılar arasında genetik haritası en iyi çizilmiş hayvan fareidir. Fare deneyler bakımından benzeri olmayan mükemmel bir hayvan; insandaki kalıtsal hastalıkların incelenme ve tedavisi ve insan genetiğinin araştırılması bakımından ideal bir modeldir.

Zararlı bir hayvan sayılmasına rağmen fare uzun zamandır insanlar tarafından üretilmektedir. Çünkü yavruleme hızı dillere destan bu küçük memeliyi evcilleştirmek ve beslemek çok kolaydır.

Fransız Lucien Cuénot, farelerde deney yapan ilk biyologdur ve 1902'de Mendel'in bezelye çiçeklerinde yaptığı deneylere benzer çaprazlama deneyleri ile farelerinin renginin de Mendel'in kalıtım yasalarına uyduğunu kanıtlamıştır. Cuénot'dan bu yana genetik deneyleri için milyonlarca fare yetiştirilmiştir. Genetik yapısı fare kadar incelenmiş ikinci bir memeli yoktur; öyle ki, genetik çalışmalarda farenin tek rakibi insanın kendisidir. Fare insan genetiğini incelemek için mükemmel bir modeldir.

FARELERDE "AKRABA EVLİLİKLERİ"

Farelerde genetik olarak birbirinin aynı nesiller yetiştirmek mümkündür. Bunun için en etkili yöntem, dişi fareleri erkek kardeşleri ile çiftleştirmektir. Buna 5 yıl veya 25 nesil devam edilirse, hepsi genetik olarak aynı fareler elde edilir. Bu tip üretmeye devam edilirse sürekli aynı soydan (inbred) fareler oluşturulur. Bu fareler artık doğada serbest yaşama gü-



Fare testisinden çıkan bir kanser (terato-karsinom). Bu tümör normalde 10.000'de bir oranında görülür. Fakat 129/SV soyundan farelerde sıklığı % 10-20'dir.

cünü yitirmiştir, fakat laboratuvarlar için çok yararlıdır. Bunun nedenini anlamak için önce bazı genetik kavramları görelim.

Her memeli diploid'dir, yani hücre çekirdeğinde her kromozomun kendine çok benzer bir eşi vardır. Genetikçiler bunu kromozom sayısı $2n$ 'dir diye ifade ederler. Farede $2n = 40$ 'dir. Yani 20 çift kromozom vardır. İnsanda $2n = 46$ 'dır. Faredeki 38 kromozomun seks ile ilgisi yoktur, bunlara otosom denir, kalan 2 kromozom seks kromozomu gonosom olup erkek farede XY ve dişi farede XX kromozomlarından oluşur. Her kromozomun benzerine onun "homolog kromozomu" denir. Kromozomlar üzerinde tesbih tanesi gibi "gen"ler sıralanmıştır. Her gen belli bir kalıtsal özelliği belirler ve kromozom üzerinde belli bir yerdedir; genin kromozom üzerindeki yerine "locus" denir. Homolog kromozomlarda aynı locus'daki genlere "allel" adı verilir. Bir locus kural olarak birçok allel barındırabilir, fakat her kromozomun en fazla bir tane eşi olabildiğinden, bir bireyde en fazla iki allel olabilir. İnsan kan grupları buna güzel bir örnektir: 9. kromozomdaki kan grubu locus'unda 3 allel olabilir: A, B ve O. Bir insan bu 3 allel'den ancak ikisini taşıyabilir. Allel'ler aynı ise (AA veya BB) kişi homozigot, farklı ise (BO veya AB) heterozigottur.

Doğadaki yabani farelerde bir locus'da birçok allel'den biri olabilir (genetik polimorfizm). Bunun sonucu olarak doğadaki fareler birbirinden çok farklıdır. Laboratuvarıda yukarıda anlatıldığı gibi aynı soydan yetiştirilen (inbred) farelerde polimorfizm kaybolur. Her locus'da mümkün allel'lerden yalnız biri vardır ve tüm bireyler bu allel bakımından homozigottur (aa,bb v.b.)

Laboratuvarıda belli bir özelliği taşıyan bir fare soyu elde etmek için kız kardeş-erkek kardeş çiftleşmesi 25 nesil tekrarlanır. Böylece çok farklı fare soyları elde edilir, üreme hızı, hayat süresi, ışınlara direnci, enfeksiyonlara duyarlılığı vb. çok farklı olan soylar yaratılabilir.



Soldaki fare doğada yaşayan normal bir faredir. Bütün diğer farelerde Mendel kanunlarına göre bir veya iki karakterin mütasyonu vardır. Sağdaki fare non-aguti denen mütasyondur, sarı boya (feomelanin) olmadı için tüylerin hepsi siyahtır.



Sarı fare, non-aguti mütasyonun tersi. Burada aguti genine giren bir viral DNA nedeni ile siyah eumelanin pigmenti yapılamıyor ve sarı feomelanin yapılmaya devam edildiği için tüyler sarı oluyor. Pigmentasyon üstüne etkisi dominant, homozigot olunca öldürücüdür (Letal).

KANSER VİRÜSÜ TAŞIYAN FARELER

Amerikalı Walter E.Heston, kanserin genetik temelini ilk bulan genetikçi oldu. Kanserinin normalden daha sık görüldüğü fare soylarının olduğu kesinleşmiştir. Ancak kansere eğilimli soyların her bireyinde kanser olmamaktadır. Örneğin akciğer kanseri, 10 aylıktan yaşlı A fare soyunda % 90, BALB/c fare soyunda % 20 ve C57L fare soyunda % 1 oranında görülmektedir. Demek ki kansere eğilimi tek bir gen belirlemede, genetik dışı faktörler de rol oynamaktadır.

Tüm kanserlerin değil, belli bir kanserin sık görüldüğü fare soyları da vardır: Örneğin AKR tipi fa-

relerin % 90'ı 300 günlük olduktan sonra çok habis bir lösemiye tutulur, buna karşı bunlarda yumurtalık veya akciğer kanseri çok nadirdir. LT tipi farelerde yumurtalık kanserleri (teratokanser), C3H tipi farelerde karaciğer ve meme kanserleri sıktır. Farelerde virüslerle veya kanser yapıcı maddelerle meydana getirilen kanserler de kalıtıma bağlıdır; yani ancak belli bazı fare soylarında başarılabilmektedir.

1970'lerde genetik tarihinin en büyük keşiflerinden biri yapıldı; DNA veya RNA yapısındaki kanser yapıcı (kanserojen) virüsler, kansere yol açtıkları farelerin kromozomları üzerinde gen veya genler şeklinde bulunuyorlar, yani kromozom yapısı ile bütünleşmiş oluyorlardı. (Genlerin ve virüslerin kimyasal yapıları çok benzer). Bu genlere "viral onkojen" (V-onc) denildi. Örneğin AKR tipi farelerin kromozomlarında böyle iki tane kanser yapıcı gen vardır: AKv-1 ve AKv-2. Bu buluşun daha sonra diğer bazı virüs ve türler (insan dahil) için de doğru olduğu gösterildi.

DOKU NAKLİNİN KABULÜNDEN DAVRANIŞ ANALİZİNE

Doku nakli (gref) biyolojisine fare deneylerinin büyük katkısı olmuştur. Bilindiği gibi akraba olmayanlar arasında yapılan doku veya organ nakilleri daima olumsuz sonuç vermektedir; alıcı canlı, verici canlıdan gelen doku veya organı "reddeder" (yani nakledilen doku veya organı hemen veya bir süre sonra tahrip eder). İşte bu nedendir ki, en atılgan cerrahlar bile bir otomobilin bujisini değiştirir gibi organ değiştirememektedirler. Nakledilen organın yaşaması için önce alıcının bağışıklık sistemini ilaç ve ışınlarla etkisiz kılmak gerekir (immüno-süpresyon tedavisi). Ancak tek yumurta ikizleri arasında immüno-süpresyona gerek olmadan da doku veya organ nakli yapılabilir.

Farelerde de ancak aynı soydan olanlar arasında organ nakli mümkündür. Bu husus kanser araştırmaları sırasında bir fareden diğerine tümör nakletmek gerektiğinde anlaşılmıştır. ABD'den C.C. Little ve arkadaşları farelerde gref reddinin 5 kuralını ortaya koymuşlardır;

1. Aynı soydan fareler arasında yapılan grefler kabul edilir (izogref veya singeneik gref),
2. Farklı iki soy arasında yapılan grefler kabul edilmez (allogrefler),
3. İki farklı soydan elde edilen melezler (hibrid'ler), ebeveyn, kardeş ve çocuklarından gelen grefleri kabul ederler,
4. Üçüncü kuralın aksine, melezlerden kendilerini meydana getiren soylara yapılan grefler kabul edilmez.
5. Doku uyuşmasını (histokompatibilite) sağlayan genler çoktur ve her birinin birçok alleli vardır,

1948'de G.Snell kongeneik fare soyları elde etmiştir. Kongeneik fare soyları yalnızca tek bir gen

bakımından birbirinden farklıdır. Tek bir genin farklı oluşu bile grefin reddine yol açar. Bu olay şuna benzetilebilir: Bir metinde tek bir kelimenin bile sürekli yabancı bir dilde yazılışı metnin anlaşılmasını önler. Snell yüzlerce kongenik soy elde etmiş ve doku uyuşma genlerinin çoğunu allel'leri ile beraber ortaya çıkarmıştır (bir genin allel'lerini şuna benzetebiliriz; aynı sözcüğün farklı yabancı dillerde farklı karşılıkları vardır; örneğin, baba, père, father, otyetz vb.).

Fare soylarının davranışları da çok farklıdır. Bir labirentten hemen çıkmayı veya sonunda ağır olan bir yola hiç girmemeyi hemen öğrenen fare soyları vardır. Bazı fare soyları çabuk öğrenir ve uzun süre çok iyi hatırlar, bazıları daha yavaş öğrenir ve hatırlar, bazıları da tam akılsızca davranır.

1.000 KADAR MÜTASYON

1935'de farelerde 11 çeşit mütasyon biliniyordu. 10 yıl sonra bu sayı 29 oldu. 1945'den sonra fare, ışınlamalara bağlı mütasyon deneylerinin en aranan hayvanı oldu. ABD'de Oak Ridge atom laboratuvarlarında W.Russell ışınlama yolu ile mütasyonları artırdı, 1955'de 70, 1975'de 300 mütant bulunuyordu. Bugün farede 700 locus'a karşılık 1.000 kadar mütasyon biliniyor.



Bilmece gibi bir mütasyon. Bazı farelerde aşırı sinirlilik, bazı farelerde ise uykulu hal (letarji) yapıyor. Şekildeki fare, deneycinin verdiği pozisyonları çok uzun süre bozmadan muhafaza ediyor (bazı şizofrenilerdeki balmumlaşma veya flexibilitas cereas olayına benziyor, bu olgularda hasta, balmumu gibi verilen şekli alır ve saatlerce öyle kalır). Bu fareler bunun dışında normaldirler.



Çok ünlü "çıplak fare". Bu fare kılsız doğar ve ömürboyu kılsız kalır. Ayrıca timüsü yoktur ve T lenfosit yapamaz. Yabancı türlerden gelen de dahil, her türlü grefi kabul eder. İmmünoloji deneylerinde çok önemli, fakat pahalı bir deney hayvanıdır.

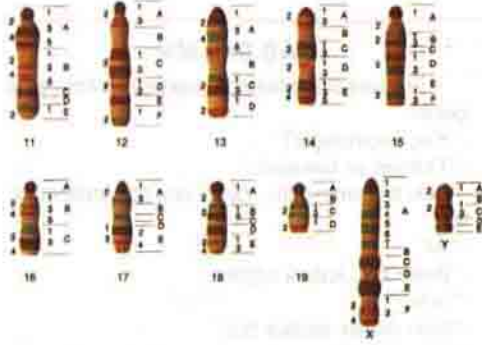


1982'de Pasteur Enstitüsü'nde elde edilen "kılsız fare". Bunlar kıllı doğarlar, fakat ilk kıl dökme döneminde bütün kıllarını dökerler. Bir daha da kıl çıkmaz. Deri ve yağ bezleri kalınlaşır (hipertrofi) ve beyin gibi kıvrımlar yapar. Görünümü hayli ürkütücüdür. C ve D fareleri deri hastalıkları modeli olma bakımından büyük önem taşır.

Bu mütasyonların bir bölümü (% 60'ı) zararsızdır, örneğin faredeki proteinlerin yapısı değişir (aloproteinler ve alloenzimler); fakat görünürde bu proteinin fonksiyonu değişmemiştir. Aynı şekilde "öz" antijenleri de (yüzey antijenleri) fareye zarar vermeden değişebilir.

Diğer mütasyonlar ise zararlı ve hatta öldürücüdür. Normal koşullarda kendiliğinden (spontan) mütasyon oranı düşüktür (seks hücre başına 10^{-5}). Fakat mütajenlerin (x ışınları, gama ışınları, nötronlar vb.) etkisi ile bu oran çok artar.

Ölüme yol açan mütasyonlara iki örnek verelim: Birincisi farelerde 2. kromozom üzerinde lm lethal (milk) sembolü ile ifade edilen "öldürücü süt" mütasyonudur. lm için homozigot dişi fareler (lm/lm), içinde hiç çinko olmayan bir süt yaparlar ve bu ne-



11'den itibaren 20'ye kadar. Boyanmış kromozomların büyütülmüş hali. Boyanmasına bakarak bir kromozomun numarası söylenebilir. Kromozom üzerinde A, B, C... bölgeleri ve her bölgede 1, 3, 5... şeritleri görülüyor. En sonunda seks kromozomları olan X ve Y bulunuyor. XX oluşu dişilik, XY oluşu erkeklik yapar.

denile tüm yavrular cızlıktan ölür. Bunlar Zn eksikliğini incelemek için ideal farelerdir.

İkinci örnek X kromozomu ile ilgili "testiküler feminizasyon"dur (erbezli kadınlaşma). Bu mütasyonda dış görünüşü tamamen dişi olan bir fare sözkonusudur; fakat bunlarda yumurtalık yerine testis vardır, kromozom yapısı erkektir (XY) ve hayvan kısır-dır, yani bu yalancı dişinin yavruları olmayacaktır.

Farelerden korkanlar çoktur, fakat bunları öğrendikten sonra deney yapmak üzere beyaz fare besleyenlerin sayısı artabilir. □

SIVI YAĞLARIN BEYNE YARARI

Lipidler, beyin ağırlığının yarısından çoğunu oluştururlar. Sinirlerarası bilgi iletişimi de, lipidlerle hücre zarları yapısı arasındaki uyuma büyük ölçüde bağlıdır. Özellikle, "çoklu-doymamış" yağ asitleri beynin iyi gelişmesi için çok gereklidir. "Çoklu-doymamış" yağ asidi molekülleri bizim organizmamızda sentezlenmeyip, hemen hemen yalnızca besin yağlarından sağlanırlar.

Paris'in Fernand Widal Hastanesi'nde fareler üzerinde yapılan deneylerde, linolenik asitten yoksun bir beslenme düzeninin etkileri incelenmiştir. Sonuçta, metabolizmada, hücre zar bileşimlerinde bozukluklar görülmüş ve özellikle öğrenme yeteneğinde tehlikeli düzeyde azalma saptanmıştır.

Araştırmacılar, insanda böyle bir eksikliğin neden olacağı tehlikeyi gidermek için, anne sütüne yaklaştırılmış ve yeterince linolenik asit katılmış süt ile beslenmeyi önermektedirler. Daha tehlikeli durumlarda, özellikle yaşlı insanlar için ve dünya nüfusunun kötü beslenme koşullarında yaşayan üçte biri için süte katılacak linolenik asit miktarının daha da artırılması gerekmektedir.

Linolenik asidin başlıca kaynakları soya yağı, ayçiçek yağı, ceviz yağı ve balık yağıdır.

Science et Avenir'den çev.: Dr. Hanaslı GÜR

GENÇ ARAŞTIRMACILAR

(Baştarafı 55. sayfada)

geniş yüzeyden alıp daha dar bir yüzeyde toplamak gerekir. Böylece elde edilen ışınlar daha sık olur ve birim yüzeye bıraktıkları enerji de o oranda artar. Bu da ancak optik yoğunlaştırıcılarda mümkündür.

2. Kollektörün daha uzun süre kullanımını sağlamak için eğik durumda gelen ışınlardan da faydalanılması gerekir. Eğer önerilen modele bakılırsa, yalnız bu yolla verimin % 17'ye kadar arttığı görülebilir.

3. Sürekli sıcak su elde edebilmek için suyun kollektörde dolanırken yeteri kadar ısınmasını sağlamak gerekir. Bunun için de su, bakır borulara geçmeden ısıtılmaya başlanmalıdır. Böylece zaten belli bir sıcaklığa ulaşan su, bakır borularda fazla bekletilmeden dışarıya alınır ve daimi bir sıcak su akışı sağlanmış olur.

4. Son olarak da kollektörü ekonomik ve pratik hale getirmekten söz etmiştik. Oluşturulan prototipte dahi (ki bu model en ideal tip değildir) verimin 1'e 3 arttığı düşünülürse,

yeni modelin ne denli ekonomik olacağı kolayca anlaşılabilir. Bu verim artışı şüphesiz bazı mali külfetler getirmekte, fakat bu fark 1'e 2 oranını geçmemektedir. Görülüyor ki yeni sistem her yönden verimli, ekonomik ve kullanışlıdır.

UYGULAMA

Projede anlatılan teoriler daha sonra yapılan modelde pratik olarak da kanıtlanmış, elde edilen sıcak suyun kütlesiyle sıcaklığın çarpımının klasik kollektörlere göre 3 kat daha verimli olduğu gözlenmiştir. Yeni kütleler sabit tutulursa elde edilen sıcak su, eski kollektörlerden 3 misli daha sıcak olmakta, ya da sıcaklık sabit tutulursa eşit zaman aralıklarında 3 misli daha fazla su alınabilmektedir.

Ayrıca, kollektörün içindeki su fazla ısınma indisi değiştiğinden, yoğunlaşma azalır. Böylece alt kısımda bulunan bakır boruların üzerine düşen ışık azalır ve sıcaklık eski değerine ulaşmaya dek düşer. Bu da kollektörü fazla ısınıp patlatmaktan koruyan bir oto-kontrol sistemidir.

Kollektör, özel konutlar, sıcak suya ihtiyacı olan her türlü kuruluş; otel, hastane, kamping vb. yapılarda ve seralarda çok yönlü olarak kullanılabilir.