

DNA NÜKLEOTİD DİZİLERİNİN BELİRLENMESİ

Rasim ARIKAN

DNA molekülleri, prokaryot, yani bakteri ve benzeri canlılarda hücre içi sıvısında bir yumak biçiminde, ökaryot canlılarda ise çekirdeğin içinde bulunurlar. Mitokondri ve plastid gibi bazı hücre içi yapıları da az miktarda DNA içerirler. Hücreler o andaki gereksinmelerine göre, DNA moleküllerini kalıp gibi kullanarak, önce haberci RNA'lar (ribonükleik asit), onlardan da özgül proteinler sentezlenmesini sağlarlar.

DNA moleküllerinin yapısını, sentez ve okunmasının nasıl kontrol edildiğini, evrimsel olarak türler arasında nasıl farklar gösterdiğini, çeşitli hastalıklarla ilişkisini ve diğer pek çok

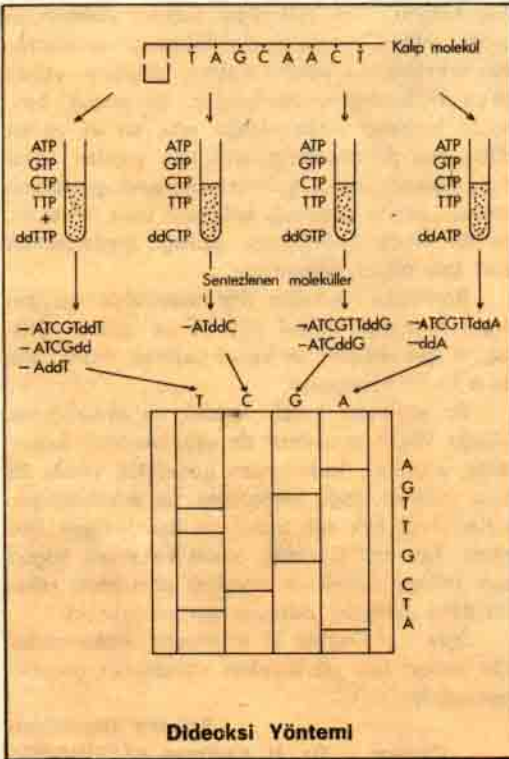
Kalıtsal özelliklerimizi belirleyen ve tüm hücrel etkinlikleri yöneten deoksiribonükleik asit (DNA) molekülleri son yıllarda bilim adamlarının en çok üzerinde çalıştıkları biyomoleküller haline gelmişlerdir. Son yıllarda bu moleküller hakkında öyle büyük bir bilgi birikimi olmuştur ki, DNA, birçok biyomolekülden daha iyi tanınmaktadır. Proteinlere göre çok daha büyük olan DNA molekülleri, onlar kadar karmaşık bir üç boyutlu yapıya sahip değildirler. Bu özellik bilim adamlarına DNA'yı, bir zincirin halkalarını inceleyen gibi inceleme olanağını vermiştir.

özelliklerini inceleyebilmek için gen haritaları yapılmakta, belirli genlerin nükleotid dizileri belirlenmektedir. Bu çalışmalar o kadar hızlı ve ivmeli bir şekilde ilerlemektedir ki, sadece Ocak-Aralık 1981 tarihleri arasında dizisi belirlenen gen uzunluğu, o tarihe kadar belirlenenlerin yüzde 90'ına erişmiştir. Tüm bu veriler bilgi işlem merkezlerinde toplanmakta, değerlendirilmekte ve isteyen araştırmacılara gönderilmektedir.

F. Sanger'e 1980'de ikinci Nobel ödülünü kazandıran nükleik asitlerin, baz dizisini çözme yöntemini ele almazdan önce, DNA ve RNA moleküllerinin yapılarını kısaca gözden geçirelim :

Nükleik asit molekülleri beş karbonlu bir şeker ve bir fosfat molekülünün ardı ardına tekrarlanmasıyla oluşan bir omurgaya sahiptir. Şeker olarak DNA'da deoksiriboz, RNA'da ise riboz bulunur. Genetik özelliklerin bir tür şifre olarak işlenmesini bu omurgadaki şekerlere bağlı adenin, timin (RNA'da urasil), sitozin ve guanin bazları sağlar. Nükleik asitlerden DNA genellikle, çift, RNA ise genellikle tek zincirlidir. Çift zincirli moleküllerde daima adeninin karşısına timin, guaninin karşısına sitozin gelir. Bu iki zincir zayıf kimyasal bağlarla bağlanarak bir "ikili sarmal" oluştururlar.

Nükleik asitler çok büyük moleküller olduklarından ancak yakın zamanlarda etraflı bir şe-



kilde incelenmeye başlandılar. İlk önce yaklaşık 75 nükleotidden oluşan taşıyıcı RNA'lar üzerinde çalışıldı. Molekülün kontrollü yıkımı yöntemiyle en fazla 50 nükleotidlik zincirlerin sıraları belirlenebiliyordu.

DNA molekülünün en önemli özelliği kendi kendini eşleyebilmesidir. Bu olay, canlı hücrelerdeki şartlar, yapıtaşı olan maddeler ve enerji sağlandığında deney tüpünde de gerçekleştirilebilir. İşte bu özellikten yararlanarak daha iyi yöntemler geliştirildi.

Günümüzde en yaygın olarak "dideoksi metodu" kullanılmaktadır. (Şekle bakınız) Bu yöntem yıkım değil, kontrollü bir sentez temeline dayanır. Önce, söz konusu genin yeri, gen haritaları yardımıyla belirlenir. Sonra özel enzimler yardımıyla DNA molekülü kesilerek gen saf olarak elde edilir. Molekül eğer çift zincirliyse yine bazı enzimlerle tek zincirli hale getirilir. Bu tek zincirli molekül, kalıp olarak kullanılmak üzere dört ayrı tepkime kabına bölüştürülür. Her kapta DNA'nın kendini eşlemesi için gerekli maddeler, yapıtaşı olan dört tip deoksinükleosid trifosfat (ATP, TTP, CTP, GTP) ve her birinde bir tip olmak üzere dideoksinükleosid trifosfat (ddATP, ddTTP, ddCTP, ddGTP) bulunmaktadır. ddNTP, sentezin sonlanmasını sağlayan bir moleküldür. Örneğin, ddATP bulunan kapta bu molekül ATP'nin bağlanması gereken yere bağlanabilir ve sentez orada sonlanır. Böylece, her kapta değişik bir bazın bulunduğu noktalara kadar sentezlenmiş DNA parçalarından oluşan karışımlar elde edilir. Her kaptaki karışım elektroforez yöntemiyle yan yana "yanıstırılarak" molekül ağırlıklarına göre ayrılırlar. Elektroforez cihazının üzerinde ayrışan moleküllerin uçlarındaki radyoaktif fosfor atomunun oluşturduğu çizgiler göz veya bilgisayar yardımıyla incelenerek nükleotid dizisi belirlenir. Bu yöntem sayesinde bir defada 300 nükleotid uzunluğundaki nükleik asit molekülleri çözülebilmektedir.

Bilgi işlem merkezlerinde toplanan nükleik asit dizileri şimdiden şaşırtıcı bilgilerin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Örneğin, evrensel olduğu sanılan genetik şifre, yani her aminoasidi şifreleyen baz üçlüleri mitokondri DNA'sında bazı farklılıklar göstermektedir. Bazı genetik hastalıklar doğumdan çok önce belirlenebilmekte, birtakım kanser türlerinde hastalığa

ALÜMİNYUM ZARARLI MI?

Alüminyum günümüzde, besin maddelerinin ambalajından, uçak yapımına kadar geniş ölçüde kullanılır. Ayrıca, evlerimizde akan su da dahil, yediğimiz, içtiğimiz hemen her şeyde çok çok küçük değerlerde Alüminyum bulunur.

Yakın sayılabilecek bir zamana kadar bu küçük değer, tümüyle zararsız sayılıyordu. Ancak bilim adamları, 1970'li yıllarda yapılan araştırmaları, erken yaşlıktan şikayeti olan hastaların beyinlerinde, normal insanlarınkinden daha fazla alüminyum bulunduğunu belirterek, alüminyumun yaşlılığa yol açan nedenlerden biri olabileceği konusunda kuşkularını ortaya koydular.

Pasifik adalarından biri olan Guam'da geçtiğimiz yıl yapılan bir araştırmada ise alüminyumun, bir başka dejeneratif hastalık olan ALS'ye (Amyotrophic Lateral Sclerosis-Lou Gehrig hastalığı olarak bilinir.) yol açan etkenlerden biri olabileceği bildirildi.

Alüminyumun her iki hastalıkla da oldukça ilişkili olduğunu ortaya koyan bulgular, alüminyum mutfak gereçlerinin zararlı olup olmadığı sorusuna tam bir yanıt vermiyor. Guam'daki araştırma ekibinden bir araştırmacı bu konuda şöyle diyor: "Bulgular henüz, benim bir alüminyum kaptan su içmemi engelleyecek düzeyde değil." Discover'den

yol açan genler ve bu genlerdeki çok küçük mutasyonlar incelenilmektedir.

DNA molekülleri biyolojik geçmişimizi, evrimi ve canlılığını incelerken başvurabileceğimiz en güvenilir bilgi kaynaklarıdır. Ama bugünkü bilgilerimiz henüz heceleyerek okumaya çalışan bir çocuğunkinden fazla değildir.

Küçük şeylerle çok fazla meşgul olanlar, genellikle büyüklerini beceremezler.

La ROCHEFONCAULD