

# GELECEĞİMİZİ BİLMEK!..

Geleceği öğrenmek, olabilecekleri önceden görebilmek, insanoğlunun en önemli tutkularından biri oldu. Hele kendi sağlığını ilgilendiren olayları önceden bilme düşüncesi insanlara her zaman heyecan verdi. İnsanlar, bu amaca ulaşmak için tüm yolları denediler ve hala bu çaba olanca hızıyla sürüyor. Eski zamanlarda, havanın yarın nasıl olacağı, doğacak çocuğun sağlıklı olup olmayacağı, yağmurun ne zaman yağacağı gibi soruların cevabı kahinlerde aranmış. Kahinler veya falcılar, gelecekte olacak olayları gördüklerine inanılmış. Günümüzde havanın yarın nasıl olacağı sorusunun cevabını yüksek oranda doğruluk derecesiyle meteoroloji uzmanları verebiliyor. Hamile bir kadının sağlıklı bir doğum yapıp yapamayacağı ise, yapılan ultrasonografi ve kan tetkikleri sayesinde, neredeyse %99 oranında söylenebiliyor. Ancak insanoğlu bununla da yetinmiyor. Sağlığıyla ilgili konularda, bir gün, birkaç ay veya birkaç yıl sonrasında öteyi, kısaca bir ömür boyu başına ne geleceğini bilmek istiyor. Nelerle karşılaşacağını, hangi hastalıkları geçireceğini, hatta mümkünse ne zaman öleceğini! İnsanoğ-

lunun ne kadar yaşayacağını bilmesi belki de hiçbir zaman mümkün olmayacak, ancak sağlığıyla ilgili bir çok sorunun cevabı yakın bir gelecekte alınacak gibi görünüyor. Hastalıkların genetik şifreyle bağlantıları anlaşıldıkça, genetik şifreyi bilmenin önemi de aynı oranda artıyor. Polidaktili denilen fazla parmakla doğma gibi en basit bir durumdan, kanser veya koroner damarların tıkanmasına kadar bir çok önemli hastalık genetik yapıyla bağlantılı. Aynı yaşam tarzına sahip kişilerden bazıları erken yaşta kalp krizi geçirirken diğerleri hayatı boyunca bu hastalığa yakalanmıyor. Bazı ailelerde ise ölümlerin tümü kansere bağlı oluyor. Genetik şifreyle hastalıklar arasındaki bağlantı her geçen gün daha da anlaşılıyor.

İnsan genetiğinin önemi ilk olarak 1866 yılında, keşif olan Gregor Mendel tarafından ortaya konuldu. Bahçesinde yetiştirdiği bezelyeleri inceleyen Mendel, yapısal özelliklerin tesadüfi olarak değil, belirli kurallara göre diğer nesillere aktarıldığını gördü. Henüz o zamanlar gen tanımı yapılmamıştı, ancak Mendel bir bezelyenin buruşuk veya düzgün olması gibi

yapısal özelliğini belirleyen unsurların (alel gen) bulunduğunu ve bunun bir sonraki nesle aktarıldığını gözlemledi. Erkek ve dişi bezelyeler çiftleştiğinde, her biri bu unsurlardan sadece birini veriyor. Böylece bir sonraki nesil bezelyelerde oluşan özelliği, anne ve babadan aldığı birer unsur belirliyor. Mendel daha da ötesine giderek, alel gen denilen bu iki unsurdan sadece baskın olan bir tanesinin yapısal özelliği, yani fenotipi belirlediğini ortaya koydu. Yani bezelyenin buruşuk veya düzgün olmasına bu alel genlerden sadece birisi, baskın olanı karar veriyor. Mendel kanunları denilen bu kurallar, tüm yapısal özelliklerin bir sonraki nesle aktarılmasını açıklamasa da, halen bir çok özelliğin geçişinde uygulanabiliyor. Örneğin, kan grubu bu kurala göre geçiş yapan bir özellik. Toplam 3 tür ana kan grubu geni bulunuyor: "A", "B" ve "O". Bu genleri en fazla 6 türlü kombinasyonu oluşturabilir: OO, AO, BO, AB, AA, ve BB. A ve B kan grubu genleri baskın olduğu için AO ve BO genlerini taşıyan kişinin kan grubu sırasıyla A ve B oluyor. AA, BB ve AB genlerini taşıyanların kan grubu





kodlanan protein değişiyor ve bu da yapısal farklılığa yol açıyor. Örneğin, bir gendeki ATGGSTAS şeklindeki olan bir dizilim diğer bir insanda ATAGSTAS şeklinde farklılık gösterebiliyor. Nükleotid dizilimindeki tek bir değişikliğe “tek nükleotid farklılığı” (single nucleotide polymorphism), kısaca SNP deniliyor. Günümüzde, genetik yapıyı çözmeye çalışan bilim insanlarının en önemli hedefi, kişiler arasındaki bu tür farklılıkları, SNP’leri ortaya çıkartmak. Bir gendeki tek nükleotid farklılığı, yaklaşık her 1200 nükleotidde bir görülüyor. İnsan DNA’sında yaklaşık olarak

15 milyon noktada farklılık, yani SNP olduğu tahmin ediliyor. Bugüne kadar insan genlerindeki 3 milyon SNP belirlendi.

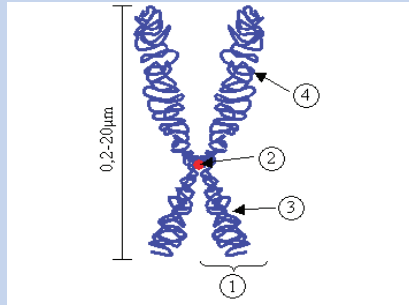
İnsan DNA’sındaki noktasal farklılıkları tespit eden bu projeye “Hap-Map” deniliyor. Projede, sadece gönüllü olan yüzlerce kişiden alınan kan örnekleri kullanılıyor ve kişilerin ismi veya genetik haritaları onayları olmadan açıklanmıyor. Projenin hedefi, sadece farklılık gösteren noktaları, yani SNP’leri belirlemek değil, aynı zamanda bu farklılıkların toplumdaki dağılımını bulmak. Örneğin belirli bir kromozomun küçük bir bölgesinden alınan

ASAGGTSAGT şeklindeki nükleotid dizisinde ilk sıradaki A değişkenlik gösterebiliyor (SNP). A yerine, bazı insanda burada S, diğerlerinde G veya T olabiliyor. Proje kapsamında, bu bölgedeki SNP’nin dağılım oranları tespit ediliyor. Bu tür bir hesaplama, toplumun %80’inde A, %10’unda S, %7’sinde G ve %3’ünde T var gibi sonuçlar elde edilebiliyor. Bu hesaplamalar, sadece bir bölgedeki tek bir SNP için değil, milyonlarca SNP için yapılabiliyor. Böylece, genlerdeki noktasal değişikliklerin ortalaması ve sapmalar hesaplanabiliyor. Bu tür hesaplamaların sonucunda

## Kromozom

DNA’nın histon proteinleri etrafına sarılmasıyla yoğunlaşarak oluşturduğu büyük yapıya kromozom deniliyor. Kromozom, hücre bölünmesi dışındaki zamanlarda çekirdeğinde içerisinde “kromatin ağı” denilen iplikli parçalar şeklinde görünür. Bölünmeye yakın, iplikli yapılar kısalıp kalınlaşıyor. İşte bu evrede 100 büyütme bir mikroskopta kolaylıkla incelenebiliyorlar. Bölünme evresinde kromozomlar, “karyotip” denilen, özdeş çift kromozomlar halinde eşlendikten sonra belli bir düzene göre sıralanıyor. Kromozom şekli ve sayısındaki anormalliklerine bağlı oluşan hastalıkların teşhisi, bu evredeki hücreleri inceleyerek konuluyor. Karyotip, deri ve kan hücrelerinden, gebelik sırasında (prenatal tanı) bebeğe ait hücrelerden, tümör ve kemik iliği hücrelerinden özel metodlarla elde edilip özel boyalarla boyanarak inceleniyor.

Kromozomlar, İ, V, J, X harfleri gibi biçimlerde görünür ve boyutları mikronla ölçülüyor. Kromozomlar kısa kol p, uzun kol q adını alıyor. Kromozomun ortasında yer alan ve “sentromer” denilen bölge, kromozomun bölünmesinde oldukça önemli rol oynuyor. Uçlarda ise “telomer” denilen ve her bölünmede kısalan kromozom parçaları bulunuyor. Kromozomlar bölündükçe kısalıyor, kısalıkça hücreler yaşıyor. Bir süre sonra da bölünme yeteneklerini tamamen kaybediyorlar. Kromozom sayısı her canlıda değişiyor. Örneğin sirke sineğinde 8, kurbağada 26, farede 42, köpekte 78 ve insanlarda 46 kromozom var. X ve Y, seks kromozomudur ve erkekte XY, kadında ise XX şeklinde bulunuyor. Kromozomlarımızın yarısı annemizden yarısı da babamızdan geliyor. Kromozomların üzerinde bulunan genler protein yapımı için gerekli genetik bilgiyi sağlıyor. Kromozom sayısı ve şeklindeki bozukluklar birçok hastalığa yol açıyor. Down, Turner ve Klinefelter sendromları, kromo-

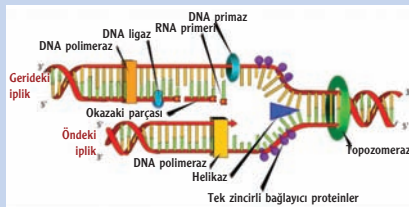


1. Kromatid (kromozomun bezer parçalarından her biri – bölünme evresinde kromatinler birleşiyor)
2. Sentromer (kromatidlerin birbirine değdiği yer)
3. Kısa kol (p) 4. Uzun kol (q)

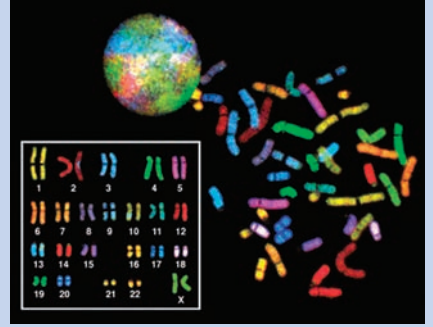
zom sayısındaki değişikliklerin yol açtığı en sık hastalıklar.

## DNA

DNA denilen deoksiribonükleik asit, genetik bilgiyi bir nesilden diğerine aktaran bir yapıya sahiptir. DNA’nın neredeyse tamamı hücre çekirdeğinde, kromozom denilen yapılar içerisinde bulunuyor. DNA’nın bir kısmı da mitokondri denilen ve hücrenin enerji üretim merkezi olan yapıların içerisinde bulunuyor. DNA’daki bilgi, dört adet baz yapısındaki molekül tarafından oluşturulan kodlarda bulunuyor. DNA’da, Adenin (A), guanin (G), sitosin (S), ve timin (T) olarak adlandırılan bu bazlardan 3 milyar bulunuyor. A, T, S ve G bazları karşısındaki farklı bir baza bağlanarak çiftler halinde bulunuyor. Adenin timine, guanin de sitosine bağlanıyor. Bazlar, şeker ve fosfat moleküllerinden oluşan bir iskelete tutunuyorlar. Baz, şeker ve fosfat moleküllerinden oluşan yapıya “nükleotid” deniliyor. Nükleotidler, birbirine bağlı iki uzun zincir şeklinde bulunuyor. Birbirine bağlı iki zincir, bir eksen etrafında dönerek, ikili bir sarmal oluşturuyor. Bu



DNA, her hücre bölünmesinde kendisini kopyalayarak benzer bir DNA daha oluşturuyor. Bu DNA’lardan her biri farklı bir yavru hücreye gidiyor. Bu sayede bir hücredeki genetik bilgi hiç değişmeden diğer nesillere aktarılıyor.

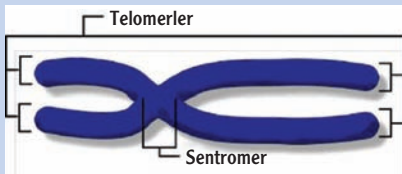


sarmal adeta dönen merdivene benzetilecek olursa, baz çiftleri basamakları, şeker ve fosfat molekülleriye tutunacak kenarları, yani korkulukları oluşturuyor. DNA’nın en önemli özelliklerinden biri de kendini kopyalayabilmesi. Hücre bölünmesi sırasında DNA’nın ikili sarmal ortadan ayrılarak her zincir kendi kopyasını yapıyor. Böylece bir DNA sarmali bölünerek iki DNA sarmali oluşturuyor. Bu sayede genetik bilgi diğer hücrelere değişmeden taşınabiliyor.

DNA’daki baz çiftleri, alfabedeki harflerin değişik kombinasyonlarda sıralanarak değişik kelimeler oluşturması gibi, belirli sıralarda diziliyor. Her dizilişin ayrı bir anlamı oluyor, yani her farklı diziliş ayrı bir protein kodluyor. Bazların diziliş sırası, hücrelerin yapı taşı olan ve çeşitli kimyasal reaksiyonlarda rol alan proteinlerin kodlanması için gereken bilgiyi taşıyor. Her üç baz, proteindeki bir aminoasit’i kodluyor. Aminoasitleri kodlayan bu baz üçlülerine “kodon” deniliyor. Genler, esas olarak bu kodonlardan oluşuyor. Baz çiftlerinin, başka bir deyişle kodonların dizilimi her insanda %99’un üzerinde benzerlik gösteriyor. Aradaki %1’den küçük olan fark da insanlar arasındaki farklılıkları oluşturuyor.

## İlginç DNA’lar

DNA parçaları arasındaki bazı baz dizilimlerinin işlevi genleri kontrol etmek. “Kontrolör dizilimler” (regulatory sequences) denilen bu DNA kısımları, tüm DNA zincirinin çok küçük bir kısmını oluştursa da hayatı öne sürer. Bu dizilimler, işlevsel genlerin başlangıç veya bitimini belirliyor. Ek olarak, genleri aktif veya pasif hale getiren proteinlerin yapışmasına olanak tanıyor. Protein kodlayan işlevsel genler gibi bu DNA dizilimleri de kalıtımla diğer kuşaklara aktarılıyor. DNA’nın %40-45 kadar bir kısmını, yüzlerce kez tekrar eden kısa baz dizilimleri oluşturuyor. “Tekrarıcı DNA” (repetitive DNA) denilen bu dizilimlerin işlevleri hakkında elimizde fazla bir bilgi yok. Bunların, kromozom yapısını sağlamlaştırıldığı düşünülüyor. Diğer bir işlevi ise, kadınlarda iki tane olan X kromozomunun birini devre dışı bırakmak, yani inaktif hale getirmek. “Uydu DNA” (satellite DNA) deni-

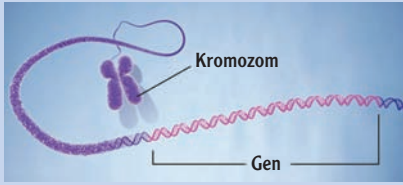


Kromozom, çok uzun DNA molekülünden oluşuyor. Sentromer denilen orta kısım, sadece hücre bölünmesi sırasında oluşuyor ve bölünen kromozomun yavru hücrelere uygun dağılımını sağlıyor. Telomerler kromozomun uçlarında bulunuyor. Kromozom çoğalmasında önemli rolü olan telomerler her hücre bölünmesinde kısalıyor. Bu kısalmanın, hücre yaşlanmasına yol açtığı düşünülüyor.

hangi gruplarda ne tür ortak değişkenliklerin olduğu da anlaşılabilir. Bir ülkede veya belirli bir bölgede yaşayan insanların paylaştıkları ortak farklılıklar diğerleriyle karşılaştırılabilir. Daha da ileri gidilerek, belirli hastalık gruplarındaki insanların SNP'leri, bu

hastalığı taşımayan insanların SNP'leriyle karşılaştırılıyor. Bu sayede, hastalıkla SNP arasında bağlantı oluşturulmaya çalışılıyor. Yine bir örnekle anlatmak gerekirse, ASAGGTSAGT şeklindeki nükleotid dizisinde ilk sırada A yerine G olan kişilerde, diyelim ki yüksek tansiyon hastalığı anlamlı oranda daha fazla görülüyorsa, buradaki SNP ile hastalık arasında bir bağ anlamına geliyor. Diğer yandan, bu tür

bir genetik değişikliğe sahip olan bir kişi mutlaka yüksek tansiyon hastası olacak anlamına da gelmiyor. HapMap projesi kapsamında belirlenen SNP'lerle hastalıklar arasında kurulan bağlantıların çoğu ihtimallere dayanıyor. Kistik fibrozis, ailevi akdeniz ateşi (FMF), hemofili gibi bazı hastalıklarda, belirli bir gendeki değişiklik daima aynı hastalığa yol açsa da, HapMap ile tespit edilen tüm genetik farklılıklar için aynı şeyi söylemek mümkün değil. Yine de, HapMap sayesinde, birçok hastalığa yakalanma olasılığımızı yıllar öncesinden öğrenebiliyoruz. Kalp damar hastalığı



len ve en sık tekrar eden DNA parçacıkları herhangi bir proteini kodlamıyor. Bu DNA'lar, değişik görünümlerinde dolayı, protein kodlayan diğer DNA'lardan kolaylıkla ayırt edilebiliyor. Uydu DNA'lar kromozomların ortasında (sentromer) veya uçlarında (telomer) yer alıyor. Protein kodlamasında yer almayan bu DNA'lar kromozom yapısını destekliyor, DNA bölünmesi ve hücre çoğalmasında önemli rol oynuyor. İnsanların kendine özgü ve belirgin uydu DNA dizilimleri olduğu için, kişisel DNA'yı belirlemekle oldukça fayda sağlıyor. Protein kodlamayan bir diğer grup DNA da "psödogen" (yalancı gen) olarak adlandırılıyor. Bunlara psödogen denilmesinin sebebi, protein kodlayan DNA segmentlerine benzemesi ancak bu işlevi yapamıyor olmaları. Psödogen'lerin, mutasyona uğramış ve işlevini kaybetmiş genler olduğu düşünülüyor. Büyük olasılıkla, sağlıklı bir genin bölünmesi sırasında oluşan kopyalardan birinin devre dışı kalması sonucunda psödogen meydana geliyor. Psödogenler evrim genetikçileri için oldukça önemli. Geçmişin kaydı olarak kabul edilen bu genlerin izini sürerek insanlar ve ırklar arasındaki bağlantılar geçmişe doğru takip edilebiliyor.

## Mitokondrial DNA

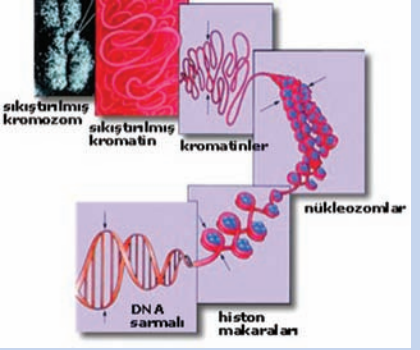
Hücre çekirdeğindeki DNA dışında mitokondride de DNA bulunuyor. Çok enerji ihtiyacı olan hücrelerde (örn:kas hücreleri) çok sayıda mitokondri bulunuyor. Mitokondriler, tüm hücresel işlevler için gerekli olan enerjiyi, adenozin trifosfatı-ATP'yi üretiyor. Çekirdekdeki DNA'dan farklı olarak mitokondrial DNA (mtDNA) sadece anneden geliyor. Bunun sebebi, mitokondrial DNA'nın kadın yumurtasının içerisinde, yani sitoplazmasında olması. Erkekten gelen spermdeki mitokondriler, en çok enerjiye ihtiyaç duyulan kuyruk kısmında bulunuyor. Yumurtayı döllerken kuyruk kısmı dışarıda kaldığı için erkekten gelen mitokondrial DNA hücre içerisine giremiyor. Mitokondrial DNA'nın kaynağının, ilkel tek hücreli yaşam biçimleri içerisinde yer alan bakteri benzeri hücreler olduğu sanılıyor. İlk önceleri iç içe yaşayan bu iki ilkel hücrelerin zamanla birbirine kaynaştığı ve tek hücre haline geldiği düşünülüyor. Mitokondrial DNA'daki mutasyonlar da birçok hastalığa yol açıyor. Şeker hastalığı, sağırılık, ve bazı kalp hastalıklarıyla mtDNA mutasyonları arasında bağlantı bulunuyor. Çekirdekte oluşan mutasyonların çoğu zamanla onarılabili-

se de mtDNA'daki mutasyonlar onarılmıyor ve sürekli birikiyor. Mitokondrilerdeki bu mutasyon birikimleri hücre yaşlanmasına yol açıyor. Ek olarak Parkinson ve Alzheimer hastalığının oluşumunda veya ilerlemesinde de rol oynuyor.

## Gen

Kalıtımın işlevsel yapı taşlarına gen deniliyor. Genleri DNA zincirleri oluşturuyor. Genlerimiz, DNA'nın sadece %1'lik kısmını oluşturuyor. Kısaca, DNA'da bulunan 3 milyar bazın sadece çok küçük bir kısmı protein kodlanmasında kullanılıyor. Genler arasında bulunan yaklaşık %99'luk DNA parçalarına atık DNA (junk DNA) deniliyor. Bu DNA parçaları protein sentezinde görev almıyor, ancak ne işe yaradıkları da bilinmiyor. DNA'nın protein sentezinde kullanılan kısımlarına "işlevsel genler" deniliyor. İşlevsel genin tümü protein kodlamıyor. Genlerin protein kodlayan kısmına "ekson" deniliyor. Eksonlar arasında, "intron" denilen DNA parçaları bulunuyor. Gendeki bilgi mRNA'ya aktarılırken hem ekson hem de intron'lardaki bilgi kodlanıyor. Daha sonra, intronlar aradan çıkartılıp eksonlar birleştiriliyor. Genler proteinlerin sentezini sağlayan bilgiyi taşıyorlar. Genlerin uzunluğu, birkaç yüz bazdan 2 milyon baza kadar değişiyor. İnsan genom projesinin sonuçlarına göre, insanlarda 20-25 bin gen bulunuyor. Her insanda aynı genden iki tane bulunuyor. Biri anneden diğeryse babadan geliyor. Bu genlerden biri baskın gen oluyor ve protein sentezi için gereken bilgiyi sağlıyor. İnsanlar arasında genler %99 oranında benzerlik gösteriyor. Aynı genin benzerlerine "alel" deniliyor. Alel genler arasında sadece çok küçük nükleotid değişiklikleri bulunuyor. İşte bu küçük değişiklikler insanların birbirinden farklı olmalarını sağlıyor. Boylarımız, cilt renklerimiz, kan gruplarımız arasındaki farklılıklara yol açan unsurlar bu alel genler.

Şubat 2001'de tamamlanan iki büyük çalışma, insan genomunda 30-40 bin gen bulunduğunu belirtti. Bu rakam, tahmin edilen neredeyse üçte biri kadar küçüktü. Son yıllarda yapılan çalışmalar, gen sayısının daha da az, 30 binin altında olduğunu gösteriyor. Kromozomlardaki gen sayısı henüz tam olarak bilinmiyor. DNA dizilimi tam olarak bilinse de, bir çok DNA diziliminin ne işlevi olduğu, gen olup olmadığı net olarak anlaşılabilmiş değil. Araştırmacılar, uzun bir DNA diziliminin gen olup olmadığına bazı işaretlere bakarak karar veriyorlar. Yüz bazdan daha fazla uzunlukta olan ve durdurma kodonları (TAA, TAG veya TGA) tarafından kesintiye uğratılmayan "açık uç" (open reading frames) DNA dizilimleri tespit edildiğinde, bu DNA parçasının bir gen olduğu düşünülüyor. Başlama kodonu olan ATG, veya kontrolör dizilimler denilen kendine özgü DNA parçaları görüldü-



Çekirdekdeki DNA molekülü kromozom adlı özel kılıflarda paketleniyor. Tek hücrede bulunan kromozomlarda paketlenen DNA molekülünün toplam uzunluğu 1 metreyi buluyor. Kromozomun toplam kalınlığı ise 1 nanometre yani milimetrenin milyarda biri kadar. Yaklaşık 1 metre uzunluğundaki DNA molekülü çok özel bir sistemle bu küçük bölgeye paketleniyor. DNA molekülü önce adeta bir ipin makaraya sarılması gibi sıkı sıkıya histon adlı özel proteinlere sarılıyor. Bu histon makaralara sarılmış DNA bölümleri nükleozom olarak adlandırılıyor. Bu nükleozom bölümleri içerisinde DNA korunuyor ve zarar görmüyor. Nükleozomlar ucuca eklendiğinde, iplikli görünümde olan kromatinleri oluşturuyorlar. Kromatinler de birbirine sıkıca yapışarak kromozom haline geliyor. Böylece DNA molekülü kendi uzunluğunun milyarda biri kadar küçük olan bir yere sığmış oluyor.

günde de bir genle karşılaştığımızı anlıyoruz.

DNA'nın çok küçük bir kısmı gen olarak bulunsa da, genlerin neredeyse %40'ı birden fazla protein sentezlenmesine yol açıyor. Eskiden beri bildiğimiz bir "gen-bir protein" teorisi son yıllarda yapılan çalışmalarla artık rafa kaldırıldı. DNA'daki şifreyi protein sentezlemek üzere taşıyan taşıyıcı RNA'lar (mRNA) parçalanarak değişik kombinasyonlar oluşturuyor. Böylece bir genin şifresini taşıyan mRNA'lardan birden fazla olgun mRNA meydana geliyor. Bu da, bir genin birden çok proteini kodlayabildiği anlamına geliyor. Protein sentezi için DNA'nın neden çok küçük bir kısmının kullanıldığı ve o kadar fazla DNA parçası varken neden bir genin birden fazla proteini kodlamak zorunda olduğu sorusu henüz tam olarak cevaplandırılmamış değil. Bilim insanları, bunun, DNA'da meydana gelen mutasyonlardan mümkün olduğunca kaçmak, veya oluşan mutasyonun etkisini en aza indirmek için geliştirilmiş bir mekanizma olabileceğini belirtiyor.



# İnsan Genomu ve Hastalıklar

Bir kromozomda veya teke tek bir genede mutasyon ile edilen DNA bozukluklarının sonucunda ortaya çıkan hastalıklar grubuna, “genetik” veya “kalmıtsal” hastalıklar deniliyor. Günümüzde toplumda sık görülen Akdeniz anemisi, hemofili, kistik fibrozis, fenilketonüri, Duchenne Müsküler Distrofi (kas hastalığı), ailevi akdeniz ateşi (FMF), gibi hastalıklar tek bir gende meydana gelen bir bozukluk sonucu oluşuyor ve diğer kuşaklara aktarılıyor. Down Sendromu veya Klinefelter Sendromu ise kromozom sayılarının farklılığından kaynaklanıyor. Örneğin 21 numaralı kromozomdan bir tane daha olursa, yani hücrelerde toplam 3 adet 21. kromozom olursa o kişide Down Sendromu oluyor. Normal bir erkekte bulunan 46XY dizilimine ek olarak kişide bir fazla X kromozom bulunursa Klinefelter Sendromu (47XXY) oluyor. Kromozom sayısındaki değişiklikler bağlı oluşan hastalıkların tanısı uzun yıllardır konulabiliyor. Hatta kişi doğmadan, anne karından bile bu tür hastalıkların teşhisi yapılabiliyor. Bebek anne karından, rahim içerisinde alınan sıvı (amniyon sıvısı) incelenip kromozom anormallikleri tespit ediliyor.

Kromozom sayı ve şeklindeki bozuklukların ötesinde, gen düzeyindeki değişiklikler bile tespit edilebiliyor. Kromozomları oluşturan genlerdeki moleküler bozukluklar 1960’lı yılların başından beri biliniyor. Fenilalanin hidroksilaz enziminin eksikliğine bağlı oluşan fenilketonüri hastalığı, gen mutasyonu ile bağlantısı gösterilen ilk hastalık. Bu hastalık erken teşhis ve tedavi edilmezse zihinsel ve nörolojik hasarlar bırakıyor. Massachusetts General Hospital’da bir doktora öğrencisi olan James Gusella’nın 1983 yılında, Huntington hastalığının genini tanımlaması önemli bir çığır açtı. Gusella bu hastalığın 4 numaralı kromozom üzerindeki, Huntington proteinini kodlayan gendeki bir bozukluktan meydana geldiğini gösterdi. Bu kromozomun kısa bacağına

**Tablo: Hastalıklar ve Genleri**

Hastalık	Kromozom	Gen
Meme kanseri	17	<i>BRCA1</i>
	13	<i>BRCA2</i>
Retinoblastoma	13	<i>RB1</i>
Cilt kanseri (melanoma)	9	<i>CDKN2</i>
Kolon kanseri		<i>SLC5A8, APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>
Prostat kanseri	1	<i>HPC1</i>
Şeker hastalığı Tip 2	10	<i>TCF7L2</i>
Huntington hastalığı	4	<i>Huntington geni</i>
Ailevi Akdeniz ateşi (FMF)	16	<i>FMF geni</i>
Kistik fibrozis	7	<i>CFTR</i>
Akdeniz anemisi	11	<i>MEFV</i>
Alzheimer hastalığı		<i>ApoE, SORL1</i>
Koronar damar hastalığı	15	<i>MEF2A</i>
Obezite		<i>POMC, FIT1, FIT2</i>

ğına yakalanma olasılığı yüksek olan bir kişi, bunu çok önceden öğrenerek yaşam tarzını ve diyetini değiştirebilir ve bu sayede kalp krizinden büyük ölçüde korunabilir. Tabi madalyonun diğer tarafıysa, önlenmesi ve tedavisi mümkün olmayan Alzheimer gibi hastalıklara yakalanma riskimizi öğrenmek. Düşünün ki, çocuğunuzu yaptıracağınız bir HapMap testinde



da bulunan bu gendeki CAG şeklindeki nükleotid dizilimi, Huntington hastalarında en az 42 kez tekrarlıyor. Bu hastalığı taşımayanlarda ise aynı gendeki CAG üçü-11-34 kez tekrarlıyor. Bu buluştan sonra hastalıklara sebep olan genetik bozuklukların, yani hastalıklı genin bulunması yolundaki çalışmalar ivme kazandı. Bir diğer genetik kökenli hastalık da ailevi Akdeniz ateşi (FMF). FMF geni (MEFV) 16 numaralı kromozomun kısa kolunda yer alıyor ve 781 aminoasitli bir protein sentezliyor. Bu gendeki mutasyonlar, yani bozulmalar FMF hastalığına yol açıyor. En sık görülen mutasyonlar E148Q, M680I, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S ve R761H. Behçet Hastalığında da MEFV genine ait M694V ve V726A mutasyonları sağlıklı kişilere göre daha sık bulunuyor. Çocukluk yaşlarında ortaya çıkan ve kansızlığa yol açan “Akdeniz anemisi” hastalığının geni 11 numaralı kromozom üzerinde yer alıyor. Gen üzerinde yer alan mutasyonlar “beta globin” denilen bir protein zincirinin yapısını engelleyerek, kanı oksijen taşıyan hemoglobin yapısını azaltıyor. Günümüzde kadar bu gende 170 civarında mutasyon belirlendi. Ülkemizde bunların en sık görülenleri, IVS1-110(G>A) (%38.7), IVS1-6(T>A) (%18.5), IVSII-1(G>A) (%12), FCS8 (%6.5), IVS1-1(G>A) (%2.4) ve IVSII-745 (%2), FCS8/9 (%0.9). Oluşan mutasyonlarla hastalığın klinik seyri arasında da ilişki bulunuyor. IVS1-110 ciddi hastalık tablosuna yol açarken, IVS1-6 hafif seyrediyor. Safra kanallarının tıkanmasına ve ölüme yol açan “kistik fibrozis” adlı hastalığın geni 7 numaralı kromozomun uzun kolu üzerindeki q31.2 bölgesinde bulunuyor. CFTR denilen bu gen 250 bin baz çiftinden oluşuyor. Kistik fibrozis vakalarında, CFTR genindeki 3 adet baz çiftinde kopma görülüyor. Üç nükleotidin kopması, bu genin kodladığı proteinde 508. sırada yer alan fenilalanin adlı aminoasitin kaybolmasına yol açıyor. Bu nedenle, kistik fibrozis hastalığında oluşan mutasyona “Delta-F508” olarak adlandırılıyor. Günümüzde, henüz doğmamış bir bebeğin içerisinde bulunduğu keseden alınan sıvıda (amniyon sıvı) bu genetik mutasyon tespit edile-

onun ileride akciğer kanseri olma olasılığının %80, eğer bundan kaçınılmasa Alzheimer olma olasılığının %90 olduğunu öğrenirseniz ne yaparsınız? Halen kesin çözümü bulunmayan bu hastalıklı düşündükçe belki de hayat adeta bir ızdırıp haline gelecek.

Kişisel gen haritası çıkartılan ilk insan Craig Venter isimli bir genetik uzmanı.

biliyor. Böylece, çocuk daha anne karından hastalığın teşhisi yapılabiliyor. Toplumda oldukça sık görülen ve genellikle yaşa bağlı oluşan tip 2 şeker hastalığının temelinde genetik bozukluk yatıyor. On binin üzerinde insan üzerinde yapılan ve Nisan 2007’de yayımlanan bir çalışmada, 10 numaralı kromozomda bulunan TCF7L2 genindeki tek bir nükleotid farklılığının (SNP), tip 2 şeker hastalığına yol açtığı gösterildi. Bunun bu SNP, deCODE T2 olarak adlandırıldı. Genetik şifresinde deCODE T2 farklılığını taşıyan kişilerin diğerlerine göre iki kat daha fazla tip 2 şeker hastalığına yakalanma riski bulunuyor. Kendini unutkanlık, zihinsel becerilerin azalması şeklinde gösteren Alzheimer hastalığı beyin işlevlerinin yavaş yavaş kaybolmasına yol açan, önlenmesi veya tedavi edilmesi henüz mümkün olmayan bir hastalık. ApoE olarak adlandırılan bir genin insanlarda üç farklı türü bulunuyor. Genetik yapısında ApoE4 taşıyan kişilerin ileri yaşlarda Alzheimer hastalığı olma olasılığı %30 civarında. Diğer ApoE taşıyıcıların da erken yaşta Alzheimer’a yakalanma riski var. Yapılan bir diğer çalışmada, sağlıklı çalışan bir GAB2 geninin, ApoE4’ü baskılayarak Alzheimer’ı engellediği gösterildi. Alzheimer hastalığıyla ilişkisi gösterilen yeni gen, bir numaralı kromozomun üzerinde bulunan STM-2. STM-2 geninde meydana gelen mutasyonlar oldukça nadir, ancak kişi bu mutasyonu taşıyorsa mutlaka Alzheimer hastalığına yakalanıyor. Bunlara ek olarak son yıllarda, 14 ve 21 numaralı kromozomlar üzerinde bulunan bazı genlerinde Alzheimer hastalığıyla bağlantıları gösterildi. APP (amyloid precursor protein) olarak adlandırılan bir proteinin hatalı yapımı Alzheimer hastalığına yol açıyor. Bu proteinle bağlantılı gen ise SORL1. SORL1 geninin kodladığı SORL1 proteini, APP’nin beyindeki sinir hücreleri içerisindeki dağılımını düzenliyor. Düzenli çalıştığında, SORL1 proteini, APP’nin hücrelerde belirli bölgelere yerleşmesini sağlıyor. Ancak bu genin işleyişi bozulduğunda, APP hücrelerin değişik yerlerinde fazla miktarda birikerek amiloid beta parçacıklarına dönüşüyor. Amiloid beta parçacıkları da Alzheimer hastalığına yol açıyor. SORL1 genindeki kişisel farklılıklar, yani SNP’leri araştırarak bilim insanları bu gendeki iki farklılığı tespit edilmiş durumda.

## Obezite Geni

Aşırı kilo almına yol açan ve erken ölüme sebep olan “obezite” hastalığı, özellikle ilerlemiş ülkelerde giderek yaygınlaşıyor. Çocukluk yıllarında başlayan fazla kilo alma eğilimi giderek artıyor ve kişiler üç rakamlı kilolara çıkıyor. Halen Amerika’da en yaygın toplum sorununun obezite olduğu düşünülüyor. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda obezitenin genetik altyapısı da bulundu. İngiltere’nin Cambridge Üniversitesi öğretim görevlisi Dr. Sadaf Farooqi, 16 yaşındaki aşırı şişman bir çocukta POMC geninde obeziteye yol açan yeni bir mutasyon saptadı. Bu mutasyon, beyindeki doyma merkezini uyararak alfa-MSH’nin (melanin stimülan hormon) yeterli kadar oluşmasına yol açıyor ve buna bağlı olarak doyma duygusu tam olarak gerçekleşmiyor. Bunun sonucu çok aşırı bir kilo almı ortaya çı-

Geçtiğimiz yıl içerisinde, 70 milyon dolarlık teknoloji kullanarak tüm DNA dizilimini belirleyip yayınladığı makalesinde açıklayan Venter, kişisel gen haritalarında yeni bir ufuk açtı. Genetik tarihinin ilk kez bir insanın nükleotid diziliminin ortaya konulması, ve ek olarak bu kişinin hangi hastalıklara yakalanma olasılığının belirlenmesi, özel sektörü de harekete geçirdi.



kiyor. Aştırmacılar, bu tür bilgiler sayesinde obezitenin sebebinin anlaşılıp tedavisinin daha etkili bir şekilde yapılacağını belirtiyorlar. Obezite araştırmalarında atılan bir diğer olumlu adım da vücut hücrelerinin yağ nasıl depoladığının ortaya çıkarılması oldu. Bu yeni buluş, tüm dünyada en büyük sağlık sorunlarından biri haline gelen obezite için daha başarılı tedavi yöntemleri bulunmasını sağlayabilecek. ABD'deki Yeshiva Üniversitesi Albert Einstein Tıp Fakültesi'nden araştırmacılar, yağın ince bir fosfolipit ve protein tabakası içinde depolanıp sıvı damlalar halinde gelişini 'FIT1' ve 'FIT2' adlı iki genin kontrol ettiğini gözlemledi. Bu süreç, hücrelerin yağ enerji kaynağı olarak kullanabilmesini sağladığı için çok önemli, ancak fazla yağ depolanması durumunda obezite ortaya çıkıyor.

## Kalp Krizi Geni

Kalp damar hastalıkları, birçok ülkede en sık ölüm sebebi olarak gösteriliyor. Kalbi besleyen koroner damarların içlerinin kolesterol plaklarıyla kaplanarak damarın tıkanması "koroner damar hastalığı" olarak biliniyor. Koroner damarların tıkanması, o damarın beslediği kalp kaslarının ölümüne yol açıyor. Ölen kalp hücrelerinin sayısı ve yerine bağlı olarak kalp krizi riski bulunuyor. Kalp krizine bağlı ölümler ABD'de ilk sırada yer alıyor. Bu hastalık, yaş cinsiyet ve yaşam tarzıyla yakından bağlantılı. Yüksek tansiyon ve kanda yüksek oranda yağ seviyesi, koroner damar hastalığına yakalanma riskini artırıyor. Bazı ailelerin fertleri arasında çok sıklıkla bu hastalık görülürken, bazı ailelerde ve toplumlarda neredeyse hiç görülüyor. Hastalığın genetik temeli üzerinde araştırma yapan bilim insanları, koroner damar hastalığı yapan 250'den fazla gen olduğunu düşünüyor. Kan kolesterol düzeyini arttıran apolipoprotein C-III (apoC-III) geninin de koroner damar hastalığı oluşumunu arttırdığı düşünülüyor. Allele frequencies of Interleukin (IL)-1 genleri ve TNF- genindeki mutasyonlarının da kalp damarlarının tıkanmasıyla bağlantılı olduğu gösterildi. Ancak, koroner damar hastalığına yol açtığı kesin olan genin ilk olarak bulunması 2003 yılında oldu. Science dergisinde yayınlanan bir makalede, Topol ve Wang, MEF2A genindeki 21 baz çiftinde meydana gelen mutasyonun koroner damar hastalığına yol açtığını gösterdi. Onbeş numaralı genin q26 bölgesinde bulunan bu gen, koroner damar hastalığına yol açtığı kesinleşen ilk gen oldu. Son yıllarda, koroner damar hastalığına yol açan diğer genler de yoğun bir şekilde araştırılıyor.

## Genler ve Kanser

Genlerle kanser hastalıkları arasındaki bağlantı da her geçen gün daha iyi anlaşılıyor. Genetik yapımızdaki çeşitli değişiklikler kansere yakalanma riskimizi artırıyor. Bir gende meydana gelen noktasal bir değişiklik (SNP) kansere yol açabiliyor. Bazı genler diğer genleri baskılayarak hücrenin kontrolsüz çoğalmasını yani

kanserleşmesini engelliyor. Tümör baskılayıcı gen (tumor suppressor gene) olarak bilinen bu genlerde meydana gelen mutasyonlar kansere yol açıyor. 17 numaralı kromozomun üzerinde bulunan "p53", tümör baskılayıcı genlerin belki de en ünlü olanı. Bu genin kodladığı p53 proteini, DNA'ya bağlanarak p21 genini harekete geçiriyor. Oluşan p21 proteiniyse hücre bölünmesini tetikleyen cdk2 proteinine bağlanıyor. İki protein bağlandığında, hücreler bölünmenin bir sonraki aşamasına geçemiyor. Kısaca, hücrelerin gereğinden fazla çoğalmasını engelleyen en önemli genlerden birisi p53. Bu gende meydana gelen mutasyonlar, p53 proteininin, dolayısıyla p21 proteininin kodlanmasını engelliyor. Sonuç olarak hücreler sınırsızca bölünebiliyor, yani kanserleşiyor. Toplumda sıklıkla görülen ve "melanoma" olarak adlandırılan deri kanseri bazı ailelerde veya toplumlarda daha sık görülüyor. Bu kişiler üzerinde yapılan çalışmalar, 9 numaralı kromozom üzerinde bulunan CDKN2 geninin deri kanserine karşı yatkınlığa yol açtığını gösterdi. CDKN2 geni, p16 denilen bir proteini kodluyor. Bu protein hücre döngüsünü kontrol eden önemli unsurlardan biri. Hücre bölünmeden önceki DNA sentez aşamasını durduruyor. Eğer p16 uygun şekilde çalışmazsa, hücreler sınırsız olarak çoğalıyor. Sonuç olarak, cildimizde çeşitli yerlerde küçük benler oluşmaya başlıyor. Tümör baskılayıcı genlere bir diğer örnek de RB1 geni. Son yıllarda birçok tümör baskılayıcı gen ve bağlantılı olduğu kanser türü gösterildi. Çocukluk çağında görülen göz tümörü olan retinoblastoma, 13 numaralı kromozom üzerinde yer alan ve "RB1" olarak adlandırılan tümör baskılayıcı genin yokluğu nedeniyle ortaya çıkıyor.

Tümör baskılayıcı genlerin yanı sıra, tümör tetikleyici genler de bulunuyor. Onkogen adı verilen bu genler çeşitli kanserlere yol açabiliyor. Onkogenler normal hücre büyümesi ve gelişiminde görev alıyor. Kromozomlar arasındaki anormal etkileşimler veya noktasal mutasyonlar sonucunda onkogenler harekete geçiyor ve kontrolsüz hücre bölünmesini artırıyor. İnsan tümörlerinin %15-20'inde "ras ailesi" adı verilen onkogenler mutasyona uğramış durumda. Meme ve yumurtalık kanserlerinde "erb B-2" onkogeni mutasyona uğruyor ve bu da hastalığın oldukça kötü seyretmesiyle bağlantılı olarak kabul ediliyor. Kan kanserlerinde de onkogenlerin etkisi oldukça fazla. Kronik Miyeloid Lösemide 9 ve 22 numaralı kromozomlar arasında meydana gelen parça değişimi bcr-abl onkogenlerinin aktive olmasına yol açıyor.

Ailesinde birçok kişi meme kanserlerine yakalanan kadınların %40-60'ında 17 numaralı kromozomda yer alan BRCA1 geninde mutasyon saptanıyor. BRCA1 geninde mutasyon tespit edilen kadınların 70 yaşından önce meme kanserine yakalanma oranları %85 ve bunların yarısından çoğunda kanser 50 yaşından önce başlıyor. İkinci kalıtsal meme kanseri geni BRCA2, 13 numaralı kromozomun uzun kolunda yer alıyor. Bu gen kalıtsal meme kanserlerinin %30-40'ından sorumlu tutuluyor. Erkek meme kanserlerinde de BRCA2 geninin kalıtsal mutasyonları rol oynuyor. Meme kanserlerinin %30-35'inde saptanan diğer bir bulgu ise Her2/Neu (cerb-B2) adı verilen bir gendeki artış. Normalde her

hücrede 2 kopya halinde bulunan gen, çoğalarak 4-30 kopyaya sayısına ulaşabiliyor. Geçtiğimiz sene Şubat ayında Amerikan'da FDA tarafından onaylanan "MammaPrint" testi, meme kanserinde rol oynayan 70 civarındaki geni taryor. Taranan genlerin durumuna göre seyriyi belirleyebiliyor. MammaPrint testi sayesinde hızlı ilerleme ve yayılım riski olan hastalar belirleniyor. MammaPrint testinin, sadece Amerika'da senede 60 bin kadının gereksiz yere kemoterapi almasını engelleyeceği düşünülüyor. En sık görülen kanser türlerinden biri olan kalın bağırsak, yani kolon kanserinin ilişkili olduğu genler de artık biliniyor. Tümör baskılayıcı bir gen olan SLC5A8 normal koşullarda klon kanseri oluşumunu engelliyor. Ancak bu gen devre dışı kaldığında kolon kanseri oluşuyor. ACP genindeki bir mutasyon ise kalın bağırsakta çok sayıda polip oluşmasına yol açarak kanser ihtimalini önemli ölçüde artırıyor. Bu gende mutasyonu olan kişilerin 80 yaşına kadar kolon kanserine yakalanma ihtimali %70 civarında. Bağırsaklarında çok sayıda polipleri olan kişilerde ACP genindeki mutasyonun saptanmasıyla kolon kanserlerinin büyük ölçüde engellenebileceği düşünülüyor. Halen ACP gen mutasyonu rutin taramalarda kullanılmıyor. De la Chapelle tarafından 2004 yılında bulunan MSH2 genindeki mutasyon da kolon kanseri riskini artırıyor. Ek olarak, MLH1, MSH6 ve PMS2 gen mutasyonları da bu hastalığa yakalanma riskini önemli ölçüde arttıran değişiklikler arasında. Erkeklerde ne sık görülen kanserlerden biri, belki de ilk sırada olan prostat kanserinin ilişkili olduğu gen de gösterildi. Bir numaralı kromozom üzerinde bulunan HPC1 geni prostat kanserine yol açıyor. Her 500 prostat kanseri vakasının biri bu gene bağlı oluyor. Ancak, ailesinin diğer fertlerinde prostat kanseri görülen kişilerin, yani aile öyküsü olanların %34'ünde HPC1 mutasyonu görülüyor. Kansere bağlı ölümler ilk sırayı alan akciğer kanserlerine yol açan genetik değişikliklerle ilgili çalışmalara yoğun bir şekilde devam ediliyor. Halen akciğer kanserine yol açan gen tespit edilebilmiş değil.

Hastalıkların bir kısmında genetik köken net olarak ortaya konulmuş olsa da birçok hastalıkla genler arasındaki bağlantı henüz belirlenebilmiş değil. Böbrek yetmezliği, akciğer kanseri, karaciğer hastalıkları, damar hastalıkları ve birçok sinirsel hastalığın genetik kökeni bulunabilmiş değil. Genetik bozulmalara bağlı gelişen hastalıkların çoğu da oldukça karmaşık mekanizmalarla oluşuyor. Birçok hastalığa, çok sayıda gende meydana gelen ve yüzlerce nükleotidi kapsayan bozukluklar yol açıyor. Hastalıkların oluşumuna yol açan yüzlerce gen olduğu gibi bunları baskılayan veya kontrol eden bir dizi gen bulunuyor. Değişik grup genler arasındaki karmaşık etkileşim sayesinde hücreler hassas bir dengede duruyorlar. Bu dengelerin bozulması hastalıklara yol açıyor. Hücre döngüsündeki bu dengelerin sırrı ve dengeleri bozan sebepler tam olarak bilinmiyor. Kısaca, tek bir gendeki tek bir değişiklik, yani SNP'leri tespit ederek hastalıkların tamamını teşhis etmek mümkün değil. Henüz hastalıkları oluşturan mekanizmaları tam olarak anlayabilmek için çok daha fazla bilgiye ihtiyacımız var.

Halen birkaç firma, İnsanların gen haritasını tespit ederek ileride ne gibi hastalıklara yakalanma riski olduğunu söylüyor. Az miktardaki tükürük örneği veya ölü deri parçacıkları genetik haritanın çıkarılması için yeterli oluyor. Venter'in 70 milyon dolar harcayarak ortaya çıkarttığı kişisel gen haritası ve belirlediği SNP'ler artık çok daha düşük maliyetlerde çalışıla-

biliyor. Bazı firmalar 1000 dolar civarında bir ücret karşılığında milyonlarca SNP'ni tespit ettiğini ve hastalık risklerinizi söyleyebileceğini belirtiyor. Ancak burada bilinmesi gereken önemli bir nokta, genetik kökenli hastalıkların tamamının tek bir nükleotid değişiminden değil, genin büyük bir kısmındaki bozukluktan meydana geldiği. Yani SNP'lerin belirlenmesi,

bazı genetik hastalıkları tespit etmede yetersiz kalıyor. Örneğin, meme kanserindeki BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları basit bir nükleotid farklılığı olmayıp, genin dizilimindeki daha büyük çaptaki bir bozukluktan kaynaklanıyor. Bu nedenle tüm hastalık risklerini ortaya çıkartmanın maliyetinin daha yüksek olacağı düşünülüyor.



## İyi DNA- Kötü DNA

Genetik biliminin ilerlemesiyle DNA'nın, yani genetik şifrenin sırları giderek çözülüyor. Belki de artık genetik şifre değil, genetik harita demek daha doru olacak. İnsan genom projesi, DNA dizilimini genel hatlarıyla ortaya koydu. HapMap projesi sayesinde kişiye özel DNA dizilimleri ve insanlar arasındaki nükleotid farklılıkları en ince ayrıntılarına kadar belirleniyor. Hastalıklı olmayan, sağlıklı DNA'lar ve hastalıklı DNA'lar tespit ediliyor. Kısaca iyi DNA-kötü DNA ayrımı artık yapılabiliyor. İnsanlar arasındaki sağlıklı DNA farklılıkları belirlendikten sonra kişinin hastalıklara yakalanma riskleri ortaya çıkartılabiliyor. Kişiye özel gen haritası (HapMap) sayesinde ileride yakalanacağımız hastalıklar çok önceden teşhis edilerek korunma yolları planlanabilecek. Daha küçük bir çocukken, ileride kalp krizi geçirme riskimizi öğrendiğimizde, yaşam tarzımızı buna göre belirleyebileceğiz. Diğer insanlara göre daha fazla spor yapıp hamburger ve patates kızartmasını ağzımıza almayacağız. An-



Amerikalı genetikçi Craig Venter, insan genom haritasının açıklanması için yaptığı öncü çalışmalardan sonra insanların bireysel farklılıklarının nedenlerini ortaya koymak için 70 milyon dolar harcamayla kendi "tek baz polimorfizm" haritasını çıkardı. Şimdiye daha "düşük çözünürlüklü" olmak üzere kişilerin kalıtsal eğilimlerini ortaya çıkaran veriler 1000, hatta 500 dolara kadar öğrenilebilir.

nemizin karnındayken, obezite geni taşıdığımız öğrenilirse annemiz bizi uygun bir diyetle ve ölçülü bir şekilde besleyecek, böylece ileride aşırı kilolu olmayacağız. Meme kanseri, prostat kanseri gibi erken teşhisle tamamen tedavi edilebilen kanserlere yakalanma riskini çok önceden bilmek, hastalığın erken teşhisi ve tedavisi için oldukça önemli. Meme kanseri olabileceğini öğrenen bir kadın çok daha sık araklıklarla muayene yaptırıp mamografi çektirebilir. Pros-

tat kanseri geni taşıdığını bilen bir erkek 30-40'lı yaşlardan itibaren çok yakın bir ürolojik takibe girebilir. Eğer bu hastalıklar kişide oluşursa çok erken dönemde tanısı konulup tam tedavi yapılabilir.

Tabi bütün bunlar kişisel gen haritamızın hep olumlu yönleri. Peki HapMap'in olumsuz tarafı yokmu? Kişisel gen haritamız her derdin çözümü oldu mu? Aslında tabiki hayır. Kişisel gen haritasıyla, kişisel farklılıklar ortaya çıkar-

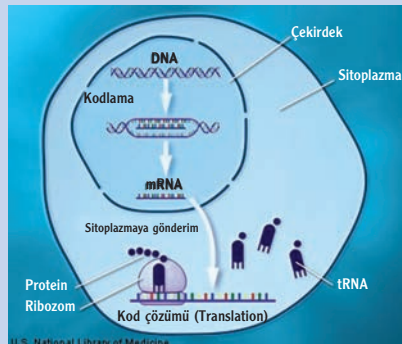
## RNA ve Protein Yapımı

*"DNA RNA'yu, RNA protein'i ve protein de bizi oluşturur."*  
Francis Crick

DNA ve genlerin esas amacı proteinleri oluşturmak. DNA, protein oluşturmak için gerekli bilgiyi taşısa da, vücutta asıl işi proteinler yapıyor. Proteinler, 20 farklı amino asitten oluşan uzun zincirler. Her hücre binlerce farklı proteine sahip. Enzimler kimyasal reaksiyonları kontrol ediyor, hormonlar sinyalleri taşıyor, antikolar mikroplarla savaşıyor, hemoglobin oksijen taşıyor. Kısaca vücuttaki proteinler vücudun işçileri. Gen içindeki DNA, proteinleri oluşturan aminoasitlerin ne şekilde sıralanacağını belirliyor. Her farklı DNA parçası farklı bir aminoasit dizilimine yol açıyor. Bu da çok sayıda, farklı şekillerde ve değişik işlevlere sahip proteinlerin meydana gelmesini sağlıyor.

Protein yapımındaki ilk aşama, gerekli bilginin DNA'dan alınması. Protein dizilimindeki aminoasitlerin ne olacağı ve hangi sırada dizileceği bilgisi ilk olarak ribonükleik asit (RNA) denilen moleküllere aktarılıyor. RNA, DNA gibi 4 bazdan oluşuyor. Adenin (A), guanin (G) ve sitosin (S) bazları RNA'da da bulunuyor. DNA'dan farklı olarak, RNA'da timin yerine urasil (U) bulunuyor. DNA'dan diğer bir farkı da ikili sarmal şeklinde olmuyorlar. RNA'ların da kendi içinde farklı türleri bulunuyor. DNA'dan bilgiyi alan RNA'ya "mesajcı RNA" (mRNA) deniliyor. DNA'daki bilgiler mRNA'ya aktarıldıkça, DNA zinciri

ri açılıyor ve her bazın karşılığı olan bir mRNA baz dizilimi oluşturuluyor. Bu aşamanın başlatılması için genler üzerindeki, "başlatıcı" denilen bölgelere "RNA polimeraz" denilen bir proteinin bağlanması gerekiyor. Bu protein bağlandıktan sonra RNA yapımı başlıyor. DNA'daki adeninin karşısına urasil, guaninin karşısına ise sitosin bazı gelecek şekilde mRNA zinciri meydana geliyor. Örneğin, DNA'da, tek bir aminoasit şifresi olan "AGS" şeklindeki baz üçlüsü (kodon), "USG" şeklinde bir mRNA dizilimi (anti-kodon) oluşturuyor. Kısaca, mRNA'daki bilgi, bir bakıma DNA'daki bilginin ayna imajı olarak düşünülebilir. Genetik şifrenin DNA'dan mRNA'ya aktarılması "transkripsiyon" olarak adlandırılıyor. DNA'daki bilgiyi taşıyan ve milyonlarca baz dizilimi içeren mRNA kodları, tercüme edilmek üzere derhal ribozom denilen hücre içi yapılara gidiyor. "Baskılayıcı proteinler" olarak adlandırılan bir grup protein, protein yapımını, daha ilk aşamada, yani transkripsiyon aşamasında durdurabiliyor. Bu proteinler DNA üzerindeki özel bölgelere yapışarak, RNA polimeraz'ın gene tutunmasını engelliyor. RNA polimeraz, gene bağlanamayınca mRNA yapımı da başlaya-



miyor. Böylece, protein yapımı daha ilk adım olan transkripsiyon aşamasında durdurulmuş oluyor. Buna, genin kapatılması deniliyor.

Ribozomlarda, mRNA'nın taşıdığı şifre, "tercüme" (translation) denilen bir süreçle çözülerek protein yapımı başlıyor. mRNA'daki her üç baz, bir tane amino asiti kodluyor. Örneğin, mRNA'da USG baz üçlüsü "serin", "UUU" baz üçlüsü "fenilalanin" adlı amino asiti belirliyor. Kodu ilk bulan aminoasit fenilalanin. Bir kodon sadece bir aminoasiti belirliyor, ancak bir aminoasiti kodlayan birden fazla kod bulunuyor. Serin aminoasitini kodlayan 6 tane baz üçlüsü bulunuyor: USU, USS, USA, USG, AGU, ve AGC. Arjinin'i ise sadece 2 kodon kodluyor: SUG ve SGC. Bir aminoasiti kodlamak için birden fazla kod bulunmasının sebebinin, mutasyon etkilerini en aza indirerek, protein yapımını en doğru şekilde tamamlamak olduğu düşünülüyor. Bu sayede, bir baz üçlüsünde mutasyon olduğunda, diğer bir üçlü aynı aminoasiti kodlayabiliyor.

Ribozomlara aminoasitleri taşıyan RNA'lara taşıyıcı RNA (tRNA) deniliyor. mRNA'daki baz dizilimleri (antikodonların) karşılığı olan bazlar tRNA'da bulunuyor. Yani mRNA'daki bilgi, tRNA tarafından okunabiliyor. Böylece, mRNA'daki dizilim sırasına göre tRNA'lar mRNA'ya bağlanıyor. Sonuç olarak, tRNA'ların taşıdıkları amino asitler de bu sıraya göre dizilerek proteini oluşturuyor. Bu işleme, yani RNA'daki şifrenin ribozomlarda tercüme edilerek amino asit sıraları haline getirilmesine "translation" deniliyor. RNA'daki her baz üçlüsü bir aminoasiti kodlamıyor. Bazı üçlüler, proteinlerin bitiş yerlerini gösteriyor. mRNA'daki UAA, UAG ve UGA baz üçlüleri protein yapımını durduran kodonlar. Bu kodonlar sayesinde ribozomlar, aminoasit zincirinin tamamlanmış olduğunu anlıyor.

tlıp hastalık riskleri, yani kötü DNA belirlenebiliyor, ama kötü DNA taşımamız mutlaka o hastalığa yol açacak mı? Araştırmacılar henüz kötü DNA ile tüm hastalıklar arasında kesin bir bağlantı kurabilmiş değil. Örneğin, ApoE4 geni taşıyor olmanız, bir ölçüde Alzheimer hastası olacağınızı gösterse de, bu ihtimal sadece 29% civarında. Genç, dinamik ve başarılı 30-40 yaş civarındaki bir insanın ileride, belki de 15 sene içerisinde Alzheimer hastası olabileceğini öğrendiğini düşünün. Halen tedavisi olmayan bu hastalığa yakın bir gelecekte yakalanabileceğini öğrenen bir kişinin neler hissedeceği ve yaşam enerjisinin ne şekilde etkilenebileceğini bir düşünün. Herhalde çoğumuz ne Alzheimer hastası olmayı, ne de bunu öğrenmeyi isteriz. Kaldı ki, ApoE4 geni taşıyor olmamız sadece %29 oranında Alzheimer hastası olacağımızı gösteriyor, yani %71 oranında bu hastalığa yakalanmayacağız. Bu durumda ApoE4 geni taşıyan ve bunu bilen bir insanın tüm yaşantısı sadece %29'luk bir ihtimal nedeniyle adeta bir kaba dönüşebilir. Aynı durum bazı kanser hastalıklarında da geçerli. Meme, prostat veya testis kanserleri erken dönemde teşhis edildiğinde tam tedavi edilebilse de, pankres ve akciğer kanserlerinin erken teşhisi veya tedavisi oldukça güç. Bu tür kanserlere yakalanma riskimizin olduğunu bugün öğrenmek, tıp biliminin mevcut seviyesi düşünüldüğünde bize ne kazandırır henüz büyük bir soru işareti.

Kişisel gen haritasının geliştirilmesiyle önemli bir kavram da tıp etiğinde tartışmaya açıldı: "genetik ayrımcılık". İdeal sağlıklı DNA'lar belirlendikten sonra kötü DNA'larımız dışlanabilir mi? Kötü DNA'larımıza karşı ayrımcılık yapılabilir mi? Görünüşe göre evet. Kişilerin genetik haritasını çıkartmasıyla birlikte, adeta sabıka kaydının geçmişteki kötü yönlerini gösterdiği gibi, şimdi de tüm hastalıklı genleri, yani gelecekteki kötü yönleri ortaya döküldü. İnsanların, gelecekteki sağlığıyla ilgili bilgiler ilk bakışta sadece kendini ilgilendiriyormuş gibi düşünülse de, özellikle sigorta firmalarını da yakından ilgilendiriyor. Günümüzde sigorta şirketleri doğuştan ciddi hastalığı bulunan veya bilinen bir kanser hastalığı olan kişileri sigortalamıyor. Genel sağlık durumu iyi olan ama doğuşsal (konjenital) yapısal anormallikleri olan çocukların da o konudaki tedavileri hiç-

## Genetik Tarihindeki Dönüm Noktaları

- 1839 Hücre teorisi (Schwann, Schleiden)
- 1866 Mendel kanunlarının keşfedilmesi (Mendel)
- 1889 Nükleik Asit'in tanımlanması (Altmann)
- 1882 Mitoz bölünme sırasında kromozomların görülmesi (Flemming)
- 1896 Kromozom Teorisinin Kurulması (Wilson)
- 1897 Enzimlerin keşfedilmesi (Büchner)
- 1901 Mutasyonların ilk defa keşfi (de Vries)
- 1902 Kalıtsal hastalıkların biyokimyasal temelini açıklanması (Garrod)
- 1905 Gen (eski Yunanca kök), genotip ve fenotip terimleri-

- nin kullanılması (Johannsen)
- 1910 Drosophila da (meyve sineği) genetik çalışmalarının başlaması
- 1915 Gen kromozom teorisi (Morgan, Suturtavent, Müler, Bridges) (1937 Nobel ödülü)
- 1941 Bir gen bir enzim kavramının ortaya çıkması (Beadle, Tatum)
- 1944 Genetik bilgi taşıyıcısının DNA olduğunun keşfi (Avery)
- 1952 Genlerin DNA molekülünün üzerinde olduğunun belirlenmesi (Hershey, Chase)
- 1953 DNA çift sarmal yapısının keşfi (Watson ve Crick) (1962 Nobel ödülü)
- 1956 İnsanda kromozom sayısının 46 olduğunun bulunması (Tjio, Levan, Fod, Hemarton)
- 1959 İnsanda kromozom anormalliklerinin bulunması (Lejeune, Turpin, Jacobs)
- 1961 İlk aminoasit (fenilalanin)

- kodunun bulunması (Nirenberg, Matthaei)
- 1979 Genin tam olarak sentezlenmesi (Khorana)
- 1982 Tümör supressor genlerinin keşfi (Klinger)
- 1983 Onkogen'lerin (kansere yapıcı) bulunması (Varmus, Brishop) (1989 Nobel ödülü)
- 1985 Polimeraz Zincir Reaksiyonu'nun (PCR) keşfi (Saiki, Mullis)
- 1986 İnsan genlerinin klonlanması
- 1988 İnsan genom projesinin başlaması
- 1994 Göğüs kanserine neden olan genin (BRCA-1) belirlenmesi
- 1996 Hayvan (Dolly) klonlama (Wilmut, Campbell)
- 2003 İnsan Genom Projesi'nin yayınlanması- insan gen haritasının çıkartılması
- 2007 Bir insanın kişisel gen haritasının çıkartılması (Venter)

bir özel sigorta firması tarafından karşılanmıyor. Örneğin, doğuştan testisleri yukarıda olan bir bebeğin testislerini indirmek için yapılacak olan "orşiopeksi" ameliyat masraflarının tamamı ailesi tarafından karşılanıyor. Sigorta masraflarını en azda tutabilmek için bu kadar incecik eyleyip sık dokuyan firmalar, hele kişilerin genetik haritasını öğrenirse ne olacak. HapMap sonuçları son derece gizli tutuluyor. Halen, kişinin kendi isteği olmaksızın hiçbir kişi veya kuruluşa sonuçlar açıklanmıyor. Ancak, sigorta firmaları, sigorta yapacağı kişiler kişisel gen haritasını gösterme koşulu getirip, göstermeyenleri sigorta kapsamına almayacağını açıklarsa ne yapmamız gerekecek. Bu durumda kendi isteğimizle gen haritamızı beyan edeceğiz ve sigorta şirketi haritamızı beğenirse, yani kötü genimiz yoksa bizi sigorta kapsamına alacak. Bu tür senaryolara karşın Amerikan hükümeti oldukça kesin önlemler almaya başladı. Sigorta firmalarının HapMap sonuçlarını istemesini yasaklayan kanunlar çıkartılıyor.

Tabi, gen haritamızı öğrenmek isteyecek olan kuruluş sadece sigorta şirketimiz olmayabilir. İş için müracaat ettiğimiz bir firma da bizi ileride ne gibi hastalıkların beklediğini, yani geleceğimiz bilmek isteyebilir. Her ne kadar işe girerken gen haritasının istenmesini yasaklayan kanunlar çıkartılmış olsa da, firmalar bunu kendi arzumuzla yapmaya teşvik edebilirler. Firmalar, bir yandan "HapMap sonuçlarınızı sizden istenmeyecektir" derken diğer yandan, öz-

geçmişine atılanmış şekilde sonuçları göndermeyenleri iş görüşmesine dahi çağırılmayabilir. Daha da ötesi, gen haritamızı bizden habersiz olarak öğrenmek isteyen bir kişi için, küçük bir tükürük parçası veya ölü deri yeterli olacaktır. Su içtiğimiz bardağa yapışan bir ölü mikroba hücremizden dahi gen haritamızın tespit edilebileceği düşünülürse, ilerideki sağlığımızla ilgili bilgilerin bir ömür gizli tutulabilme ihtimali, her türlü yasal önleme rağmen oldukça zayıf görünüyor.

İnsanoğlu yıllar boyunca geleceğini öğrenmek için birçok yola başvurdu. Kahinler danışmak, fal açmak gibi yollar pek sonuç vermedi. İnsanlar geleceği bilimsel anlamda öğrenebilmek için hummalı bir çalışmaya girdi. Günümüzde bu konuda oldukça olumlu adımlar atılmış olsa, gelecek günlerimizdeki sağlığımızla ilgili kesin ifadeler için henüz yeterli bilgilere sahip değiliz. Tüm hastalıkların genetik temeli ortaya konulabilmiş değil. Genetik temeli olan birçok hastalığın da mekanizması, ve genler arasındaki karmaşık etkileşim aydınlatılabilmemiş değil. Hücre ve genleri anlamada henüz ilk aşamadayız. Elde edilen bilgiler ve ulaşılan nokta oldukça umut verici. Kişisel gen haritasının henüz eksik parçaları olsa da, ihtiyaçlara tam olarak cevap veremese de, geleceğimizi öğrenmemiz yolunda çok iyi bir başlangıç olduğunu düşünüyorum.

Doç. Dr. Ferda Şenel

Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi