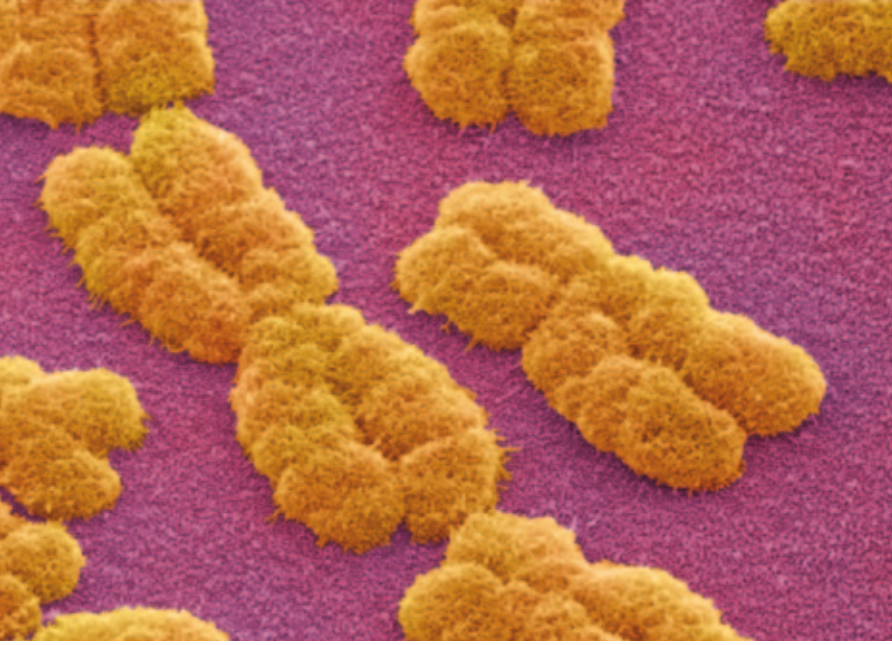


# Biyolojinin Dili

Bir arkadaşınızın “... benim genlerimde var” dediğini duyduğunuzda, bir yazıda yaşlanma veya şişmanlık “gen”inin bulunduğunu okuduğunuzda, “DNA”sı değiştirilmiş bir bitkiden ya da insan genomunun şifresinden bahsedildiğinde ya da herhangi bir hücre “protein”ini etkileyerek belli bir hastalığa iyi gelen bir ilaç çıktığında artık bu kavramları belki çoğumuz sorgulamıyor bile. Son yirmi yılda inanılmaz bir hızla gelişen gen teknolojisindeki yeniliklerin TV haberlerinde ve gazetelerde sıkça yer bulmasıyla bazı kavramların günlük konuşma dilimize yerleşmesi aslında hiç de şaşırtıcı değil. Ama bu kavramları ne kadar doğru kullanıyoruz, ne kadar biliyoruz ve bunlarla ilgili bildiklerimiz doğru mu?



5

**C**anlı niteliği gösteren en küçük yaşam birimi olarak tanımlanabilecek “hücreler” tıpkı organizmanın bütünü gibi besine, enerji üretmeye, atık ürünlerden kurtulmaya, çevresiy-le etkileşimde bulunmaya ve çoğalmaya ihtiyaç duyar. Günlük hücresel aktiviteleri düzenli ve uygun bir şekilde gerçekleştirebilmek için gerekli bilgilerin hemen hepsi, hücrenin beyni de diyebileceğimiz “çekirdek”te bulunan DNA molekülünde saklı. Peki, DNA ya da uzun adıyla deoksiribonükleik asit nedir?

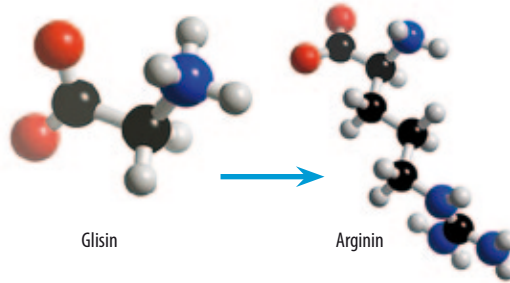
Aslında okumasını bilen için DNA'nın yazılmış kalınca bir kitaptan farkı yok. Zamanı geldiğinde hücredeki ilgili bölüm açılır, okunur ve işleme konur. Nasıl ki Türkçede 29 veya İngilizcede 26 harf her şeyi ifade etmeye yetiyorsa, DNA'daki 4 harf de bütün bilgilerin anlatılmasına yetmektedir. Adenin, guanin, sitozin ve timin olarak adlandırılan (kısaca A, G, C, T diyelim) deoksiribonükleotidlerin kimyasal bağlarla birbirine bağlanıp yan yana diziliminden değişik kelimeler, kelimelerin birleşiminden cümleler ve paragraflar oluşturularak, yapılacak işleri yerine getirecek moleküllerin nasıl olması gerektiği betimlenir. Bir işin tarif edildiği anlamlı bir paragrafın tümüne “gen”, oluşan kitabın tümüne ise “genom” denir.

Şimdi bir kitap hayal edin ki “başından sonuna hiçbir noktalama işareti veya kelimeler arasında boşluk olmasın...” Okunması ve aradığımız bilgiyi onda bulmak ne kadar zor olurdu, değil mi? Hücrenin de DNA'yı okuması gerektiği düşünülürse, benzer bir karmaşıklığın söz konusu olduğu ortadadır. Bu karmaşıklığa ek olarak, insan DNA'sının çekirdekten çıkartılıp açılacak olsa, yaklaşık 2 m uzunluğunda bir zincir oluşturacağı tahmin ediliyor. Hücreler mikroskobik boyutlarda olduğuna göre bu kadar malzemeyi çekirdeğe sığdırmak ve uygun zamanda gereken bilgiyi buradan bulup çıkarmak ciddi bir eşgüdüm gerektirmektedir. Peki, bu problemin çözümü (veya karmaşanın önlenmesi) ne tür organizasyonlarla mümkün oluyor?

İki metre uzunluğunda bir ipiniz olsaydı ve bunu küçük bir yere sığdırmak zorunda kalsaydınız ne yapardınız? Muhtemelen bir makaraya sarardınız değil mi? DNA da “histon” adı verilen proteinlerin etrafına sarılmış düzenli bir yapıdan oluşur. Binlerce, milyonlarca küçük makara... Ama o kadar uzun bir ipin düzenlenmesinde sadece makara sistemi yeterli olabilir mi? Ya ortasından bir parçaya ihtiyacınız olursa? Tıpkı ansiklopedilerde olduğu gibi, genom da bölümlerden oluşur. Bu bölümlerin her biri “kromozom” olarak adlandırılır. İnsanda yarısı anneden yarısı babadan gelen toplam 46 tane, yani 23 çift kromozom bulunur. Bu yüzden insanda hem anneye hem babaya benzer fiziksel özellikler bulunur. Ebeveynlerden alınan kromozomlar üzerinde kodlanan genler işlevsel olarak birbirinin “homoloğu,” yani işlevsel olarak eşleniğidir. Bir insanın anneye veya babaya çekmesinin, sıkça yanlış ifade edildiği üzere belirli genlerini sadece bir ebeveyninden almış olmasıyla ilgisi yoktur. Fakat genler birbirine göre “baskın” (dominant), “çekinik” (resesif) veya “eş-baskın” (kodominant) olabilir. Mesela koyu tonda göz veya saç rengi, açık olanına göre baskın gelir. Kan grupları arasında A ve B grupları 0 grubuna baskınken, A ve B birbirine eş-baskın genlerdir. Bu durumda kan grubu 0 olan bir insanın hem annesinden hem babasından 0 genini almış olduğu kesinken (yani 00), A grubu bir bireyin genlerinde A0 veya AA olabilir. Bu şekilde ortaya çıkan özelliklere “fenotip” (kan grubunun A olması), genlerimizde taşıdığımız özelliklere “genotip” (hücrelerde hem A hem 0 geninin taşınması) denir. Anne ve babada bulunmayan özelliklerin çocukta ortaya çıkabilmesinin nedeni budur. Ebeveynler fenotipte gözükme bile genlerinde çekinik olarak birtakım özellikleri barındırabilirler. Bir insanın genotipinde ne olduğunu bulabilmek için ya aile ağacını incelemek ya da laboratuvarında testler yapmak gerekir.

46 bölüme ayrılmış bir kitap ya da ansiklopedide aradığımız bilgiyi bulmak yine de çok kolay olmazdı, değil mi? Hele her hücrenin birbirinden farklı olduğu düşünülürse ve her hücrede farklı genlerin okunması ve bazılarının hiç okunmaması gerekiyorsa... Sınır hücrelerinden kalp kasına kadar tüm hücrelerimizde aynı genetik bilgi bulunmasına karşın bu farklılıklar nasıl oluşuyor ve neyin, ne zaman, nereden okunacağı nasıl belirleniyor? Öncelikle, hücre farklılaşmasının henüz anne karnındayken hücrenin konumuna, yanındaki hücrelere ve aldığı sinyallere göre gerçekleştiğini söyleyelim. İşte bu dönemde hücrelerde bazı bölümler okunmamak üzere mühürlenir, bazıları ise sık okunacak genler olarak açık bırakılır. Ayrıca duruma göre okunması gereken yerlere küçük işaretler bırakılarak bu yerlerin bulunması kolaylaştırılır.

Bütün bunlar biyolojik olarak ne anlama geliyor? Örneğin metil (-CH<sub>3</sub>) grupları eklenerek DNA'nın kimyasal yapısının değiştirilmesi, o bölgede kodlanan genin okunmasını engeller. Okunmayı sağlayan işaretçiklerse DNA'nın üzerinde bulunan belli yazı dizileri ve bu dizileri tanıyan proteinler olarak tanımlanabilir. Bu proteinler hücre içindeki farklılıkları sezerek şekil değiştirir ve hücre tarafından uygun cevabın verilmesi için gerekli genin okunmasını sağlar. Tüm bunlar doğru zamanda ve doğru genlerin gerektiği kadar okunmasını sağlamak için gelişmiş sistemlerdir.



DNA'nın okunması ne anlama geliyor ve neye yarar? A, G, C, T'nin değişik dizilimleri ile kelimeler ve paragraflar oluşturduğunu zaten söylemiştik. DNA'da yazılı bu hikâyelerde “protein”lerin ne yapacağı, nerede, nasıl davranacağı betimlenir. DNA ve gen üzerinde çok fazla durulsa da, birçok yaşamsal işlevi yerine getiren ve hücre yapısının çoğunu oluşturan moleküller aslında proteindirler. Örneğin saçımız keratin denilen bir proteinden oluşur, tükürükte sindirim için gerekli çeşitli proteinler bulunur, büyümenizi sağlayan hormonlar veya göz lensiniz protein yapıdadır... Gelişmiş canlılarda proteinler hücrede “endoplazmik retikulum” adı verilen bir bölgede yapılırlar. (Hücreler, içi suyla doldurulmuş bir balon gibi değildir, küçük odalara ayrılmıştır.) DNA ise hücrenin başka bir odası olan çekirdekte bulunur. Proteinin nasıl yapılacağı DNA'da yazılı ise, proteinlere dair bilgi bu iki oda arasında nasıl taşınır? İşte bu noktada “RNA” (ribonükleik asit) molekülü devreye girer. RNA, DNA'dan oluşturulan bir fotokopiye benzetilebilir. Tüm kitabın değil de yalnızca gerekli sayfanın fotokopisini almanız gibi, yalnızca ilgili proteini sentezlemek için gerekli bilgi açılıp okunur ve RNA olarak ara bir haberci molekülle taşınır. Biyolojide bir genin DNA'dan RNA'ya kopyalanmasına “transkripsiyon” denir. Daha sonra olgunlaşarak çekirdekte çıkan RNA molekülü üzerinden proteinlerin sentezlenme aşaması ise “translasyon” olarak bilinir. DNA'dan RNA'ya ve proteine olan bu bilgi akışı ise moleküler biyolojide sıkça adı geçen “Santal Dogma”dan başka bir şey değildir.

“Fibroblast büyüme faktör reseptörü 3” geninde meydana gelen bir nükleotidik bir mutasyon, amino asit dizisinde glisin yerine argininin yer almasına, dolayısıyla cüceliğe yol açmaktadır.



2001 yılında Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nden derece ile mezun oldu. Aynı yıl, University of Pittsburgh'da doktora çalışmalarına başladı. Hem doktora, hem de doktora sonrası araştırmaları sürecinde kanser hücrelerinin bölünmesi sırasında gerçekleşen anomalilerin nedenleri üzerine çalıştı. Şu anda kardiyovasküler hastalıklarda hücrelerin ölmesine yol açan sebepleri ve genomik bozuklukları inceleyen Dr. Ceyda Açlan, TÜBİTAK Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü'nde uzman araştırmacı olarak çalışmalarına devam etmektedir.

Modern gen anlayışında sadece protein kodlayan dizi değil, genin uygun bir şekilde okunması için gereken dizilerin tümü de "gen" tanımına girer. DNA'da düz yazıda olduğu gibi noktalama işaretleri veya boşluklar olmadığı için bir genin yerini belirleyecek anahtar diziler bulunur. Bu diziler hem genin başladığı yeri tayin etmek için hem de ne zaman ne kadar okunacağını belirlemek için gerekli olmakla birlikte, protein dizisinde yer almazlar. Protein kodlayan genlere göre daha az olmakla birlikte sadece RNA kodlayan genler de var. Dolayısıyla "gen" denildiğinde, işlevsel bir protein veya RNA sentezlemek için gerekli DNA dizisinin tümü anlaşılmalı.

Proteinler 20 tane amino asidin değişik uzunluk-taki birleşimlerinden oluşurlar. Benzerlik kurmaya devam edecek olursak 4 değişik harften oluşturulan üçer harflik değişik kelimelere, biyolojik tanım olarak proteinlerin yapı taşlarına "amino asit" denir. Bu aşamada basit bir hesaplama ile 4 harften aslında 4X4X4 olmak üzere 64 değişik kelime oluşturulabileceği gözüküyor. Öyleyse neden yalnızca 20 amino asit var? Özetle, her farklı 3'lü kombinasyon farklı bir amino asidi kodlamaz. Tıpkı eş anlamlı kelimelerde olduğu gibi, yazımı değişik olmasına rağmen aynı anlama gelmekte, yani hücre tarafından aynı amino asit olarak okunmaktadır.

Yaşamla ilgili şifreler, işte yalnızca bu dört harf ve 20 değişik amino asitle belirlenir ve anlatılır. Şimdi şu cümleleri okuyalım:

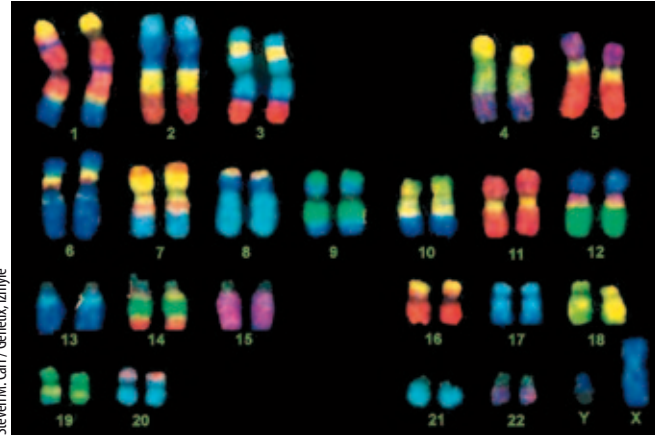
- Her kim iyi bal yer ise, iyi arı var bak der.
- Her kim iyi bal yer ise, iyi ayı var bak der.
- Her kim iyi hal yer ise, iyi arı var bak der.

Sadece bir harf değişikliği olmasına karşın yukarıdaki cümlelerden çıkardığımız anlamlar tamamen farklı. "Arı" için uçan ve bal yapan bir hayvan imajı gözümüzde canlanırken, "ayı" denildiğinde iri ve bal yiyen bir hayvan aklımıza gelir. Hücre dilinde DNA okunurken de aynı şey söz konusu: Nükleotid dizilimindeki değişiklikler, amino asit dizisini değiştirebilir, dolayısıyla protein işlevini normale göre fazla aktif veya tamamen işlevsiz bırakabilecek durumlara yol açabilir. DNA dizilimindeki değişikliklere "mutasyon" denir. Bunu bir örnekle açıklayacak olursak;



İnsan Genom Projesi ile insan DNA'sında yer alan kimyasal harflerin dizisini belirlemek amaçlanmış ve proje 2003 yılında başarı ile tamamlanmıştır.

Maryland Biyoteknoloji Enstitüsü web sitesinden alıntı olup, özel izinle yayımlanmıştır.  
<http://www.umbi.org>



Steven M. Carr / Genetik izniyle

Kromozom boyama tekniği ile boyanmış insan kromozom çiftleri. Karyotipleme (kromozom boyaması) kullanılarak hem cinsiyeti hem de bir takım kalıtsal hastalıkların olup olmadığını tahsil etmek mümkündür. İnsanda bulunan 23. kromozom çifti cinsiyet belirleyicidir. Genotipinde XX bulunan bireyler dişi, XY bulunan bireyler erkeklik özelliklerini taşırlar. Şekilde erkek bir bireyden alınan karyotip gösterilmiştir.

Ayşe'nin DNA'sında,  
ggc agt gtg tat gca ggc atc ctc agc tac ggg gtg ggc ttc  
dizilimi yer alıyorsa, bu hücre tarafından aşağıdaki  
ki amino asitler olarak anlaşılır:

G S V Y A G I L S Y G V G F  
FAKAT

Mehmet'in DNA'sında,  
ggc agt gtg tat gca ggc atc ctc agc tac agg gtg ggc ttc  
dizilimi yer alıyorsa, bu da hücre tarafından  
aşağıdaki amino asitler olarak anlaşılır:

G S V Y A G I L S Y R V G F

(NOT: 20 farklı amino asit alfabedeki değişik harflerle kısaltılır. Mesela, "G" glisin, "R" arginin için yapılmış kısaltmalardır.)

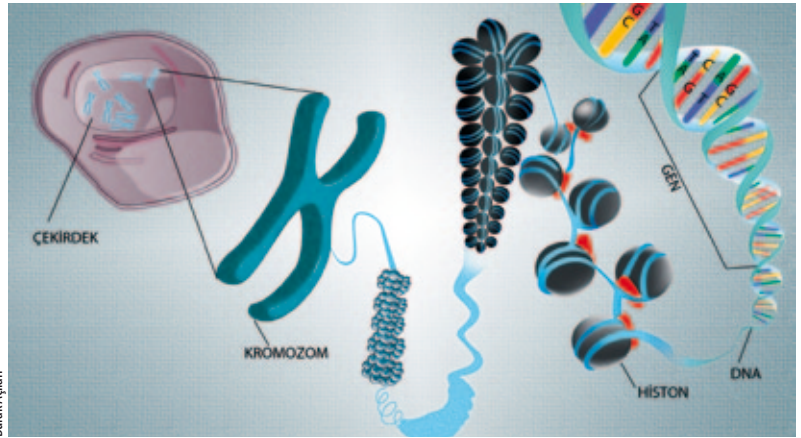
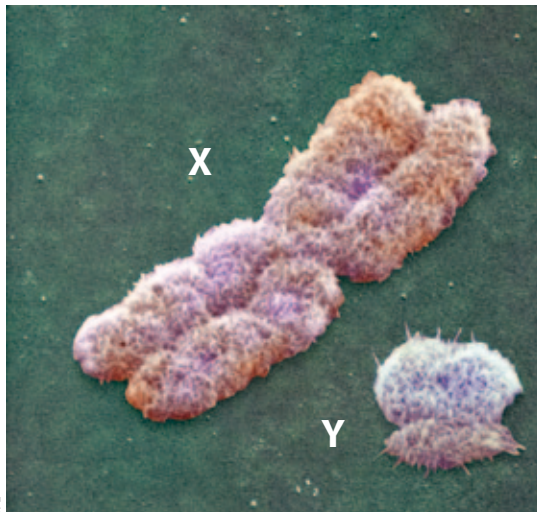
Şimdi sağ sayfadaki tabloda Ayşe'nin geninin kodladığı proteinin tüm dizisine bakalım. Mehmet'in proteini de 8. satırdaki G yerine R olması dışında tamamen aynı olacak.

Böyle uzun bir dizideki tek harf değişikliği çok fazla bir fark gibi gözüküyor, değil mi? Ama bir ayı uçamaz. Ayşe ile Mehmet arasında da işte böyle bir fark var. "Fibroblast Büyüme Faktörü Re-septörü 3" proteininin dizisindeki G'nin mutasyonla R'ye dönüşmesi durumunda ortalama ölçüde gövde uzunluğu, kısa kol ve bacaklar, hafifçe büyük kafa ve yetişkinlerin boyunun 1 metreyi geçmemesi ile tanımlanabilecek "cücelik" benzeri bir fenotip ortaya çıkar. DNA dizisindeki tek bir fark, insanda inanılmaz bir farklılığa dönüşebilir. Daha da önemlisi, dışarıdan bu kadar farklı gözükmemize rağmen, bütün insan ırkları DNA dizilimi açısından % 99,99 benzerdir. Diğer bir deyişle genetik açıdan değerlendirildiğinde, dünyadaki milyonlarca insan ve değişik yüzlerce ırk istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değil.



Madem birbirimize bu kadar çok benziyoruz, hücrelerimizde yer alan DNA'daki şifreye ulaşmak, diğer bir deyişle bütün DNA dizisini deşifre ederek insan vücudunun işleyişini, biyolojisini daha iyi anlamak mümkün mü? İşte tam da bunu anlamak için, 1988'de en büyük desteği Amerikan Enerji Bakanlığının verdiği, 3 milyar dolarlık bir uluslararası proje başlatıldı. "İnsan Genom Projesi" (Human Genome Project) olarak bilinen proje ABD'nin yanı sıra Almanya, Birleşmiş Milletler, Çin, Fransa, Hindistan ve Japonya'nın da katkılarıyla 2003'ün Nisan ayında, planlanandan iki yıl önce tamamlandı. 1998'de, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde çalışan bir bilim insanı olan Craig Ventor'un kurduğu Celera Genomics adlı şirket daha hızlı olduğunu ileri sürdüğü yöntemlerle insan genomunu dizilemeye başladı. Önceleri 200-300 kadar gen için patent başvurusunda bulunacağını bildiren şirket, ilerleyen zamanlarda 6500 genin yarı veya tüm DNA dizini için patent bildiriminde bulundu. Bu arada, devlet desteği alan UC Santa Cruz (UCSC) çalışmalarına büyük hız vererek 7 Temmuz 2000'de, Celera şirketinden sadece günler önce insan genomunun ilk taslağını yayınladı. İlk yirmi dört saat içinde bilim çevreleri trilyonlarca bit büyüklüğündeki bilgiyi UCSC sunucusundan indirerek insan DNA'sının ilk taslağına ulaşmış oldu. Aynı yıl, ABD Başkanı Bill Clinton'un insan DNA dizisinin patentlenemeyeceğini ve bütün araştırmacılara açık olması gerektiğini açıklaması üzerine Celera şirketinin hisseleri dibe vurdu ve biyoteknoloji sektörü iki gün içinde 50 milyar dolar değer kaybetti. 2003 ve 2005 yıllarında düzeltilerek yayınlanan 3 milyar kimyasal harf, dünyadaki tüm bilim insanlarının internet üzerinden ücretsiz olarak ulaşabileceği ve veri bankalarına yüklendi.

Taramalı elektron mikroskobu ile taranmış insan kromozomları. Fotoğrafta X ve Y kromozomları gösterilmiştir.



A, G, C, T kimyasal harflerinin yan yana dizilmesiyle oluşan genler yaşama dair temel kalıtım bilgileridir. Çift sarmal bir yapıya sahip olan DNA'nın, histon adı verilen proteinlere düzenli bir şekilde sarılarak paketlenmesi ile kromozomlar oluşur. Kromozomlar hücre çekirdeğinde yer alan organize yapıdır ve birçok genden meydana gelir. İnsanda, yarısı anneden yarısı babadan gelmek üzere toplam 23 çift kromozom bulunur.

```

MGAPACALALCVAIVAIVAGASSESLGTEQRRVVGRAAEVPGPEPGQOEQLV
FGSGDAVELSCPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNAS
HEDSGAYSCRQLTQRVLCFVSRVTDAPSSGDEDEDGEAEEDTGVDTGA
PYWTRPERMDKLLAVPAANTVFRFCPAAGNPTSPISWLKNGREFRGEHR
IGGILRHQWQSLVMESVVPDRGNYTCVVENKFGSIRQTYTLDVLERSP
HRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGP
DGTPTYVTVLKTAGANTDKLEVLVSLHNVTFEDAGEYTCLAGNSIGFSHH
SAWLVLPAEEELVEADEAGSVYAGILSYGVGFLLFVVAAVTLCRLRS
PPKGLGSPTVHKISRFLKRVLSLENSMSSNTPLVRIARLSSGEGPT
LANVSELELPADPKWELSRARLTGKPLGEGCFQGVVMAEIGIDKDRAA
KPVTVAVKMLKDDATDKDLSDLVSEMEMMMKMKHKNIIINLLGACTQGGPL
YVLVEYAAKGNLREFLRARRPPGLDYSFDTKCPPEEQLTFFKDLVSCAYQV
ARGMEYLASQKCIHRDLAARNVLVTVEDNVKMIADFGRLARDVHNLDYKKT
TNGRLPVKWMPEALFDRVYTHQSDVWSFGVLLWEIFTLGGSPYPGPVPE
ELFKLLKEGHRMDKPNACTHDLYMIMRECWHAAQSQRPTFKOLVEDLDRV
LTVTSTDEYLDLSAPFEQYSPGGQDTPSSSSSGDSDVFAHDLPPAPPS
GGSR

```

İnsan genomu üzerine çalışmalar halen devam ediyor. Proje başladığında gen miktarıyla ilgili öngörülerde 2 milyon gibi sayılar verilirken, dizinin açıklanmasıyla bu sayının yaklaşık 20-25 bin civarında olduğu yönünde tahminler ağırlık kazanmaya başladı. Genlerin yerlerinin belirlenmesi ve yapılacak ayrıntılı çalışmalarla tıp ve biyoteknoloji alanında devrim yaratacak bilgi birikimine ulaşılacak. Sonuçlar etkisini göstermeye başladı. Çeşitli şirketler göğüs, kolorektal, melanoma kanserleri, hemostazis bozuklukları, sistik fibroz, çeşitli karaciğer rahatsızlıkları üzerine erken tanıya yönelik kitler ve uygun kemoterapi ilaçlarının belirlenmesi için genetik testler önermeye başladılar. Şüphesiz, genetik hastalıkların tedavi ve tanısıyla ilgili çalışmalar insan genom bilgisinin çıktılarını kullandıkça, yakın gelecekte daha fazla olumlu gelişme göreceğiz.

#### Kaynaklar

Lodish, H., *Molecular Cell Biology*, Freeman, 2003.  
[http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/home.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml)  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_Genome\\_Project](http://en.wikipedia.org/wiki/Human_Genome_Project)

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gene&md=retrieve&dopt=full\\_report&list\\_uids=2261&log\\$=databasead&logdbfrom=protein](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gene&md=retrieve&dopt=full_report&list_uids=2261&log$=databasead&logdbfrom=protein)